

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie
Studijní obor: Biologie



Andrea Halászová

Chronotypy a sociální jet lag v souvislosti s obezitou

Chronotypes and Social Jet Lag Related to Obesity

Bakalářská práce

Školitel: Ing. Mgr. Eva Fárková

Praha 2019

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem tuto závěrečnou bakalářskou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, _____

Andrea Halászová

Poděkování:

Ráda bych poděkovala své školitelce Ing. Mgr. Evě Fárkové za odborné vedení, cenné rady, a hlavně spoustu trpělivosti a pečlivosti, které mi věnovala při sepisování této práce.

Abstrakt

V přírodě lze pozorovat řadu dějů, které podléhají určité pravidelnosti a s určitou periodou se opakují. Mezi tyto děje patří mj. i rytmus cirkadiánní s periodou přibližně jeden den. Jeho hlavním synchronizátorem je světlo, ovšem na synchronizaci má vliv i mnoho vnějších faktorů, mezi které patří i sociokulturní prostředí, v němž člověk žije. Cirkadiánnímu rytmu podléhá řada dějů v organismu, u každého člověka ovšem může být nastavení cirkadiánního rytmu lehce odlišné. Toto individuální nastavení nazýváme chronotyp. Výkumy posledních let ukazují, že velmi důležité je to, zda člověk žije v souladu se svým chronotypem. Dlouhodobý nesoulad a cirkadiánní desynchronizace vytvořená tlakem společnosti na život v ní udávaném rytmu se nazývá sociální jet lag. Mnohé studie potvrzují, že právě sociální jet lag může hrát roli v patogenezi mnoha civilizačních onemocnění včetně obezity. Proto by mohla být přínosem aplikace poznatků o fungování cirkadiánního rytmu a jeho porušení do klinické praxe, ať už pro zajištění efektivnější léčby souvisejících onemocnění či účinné prevence.

klíčová slova: cirkadiánní rytmy, chronotyp, sociální jet lag, obezita, chronobiologie

Abstract

In nature we can observe plenty of actions which show some kind of regularity as they repeat with a certain period. The circadian rhythm with its period of approximately one day belongs among these. The circadian rhythm is synchronized mainly by light, but there are also many other internal and especially external synchronizers such as the society we live in. In an organism many processes show circadian rhythmicity, but everyone has the rhythm adjusted individually, thus called chronotype. It's indeed very important to note that living in harmony with the chronotype is essential. Social jet lag is the term for a long-term disbalance and circadian desynchrony as a consequence of the need to adjust this individual circadian preference to the regime set by the society we live in. Many of recent studies support the findings, that social jet lag might have an impact on health and could participate in development of some of the lifestyle diseases such as obesity. Therefore it should be found beneficial to apply those finding in a clinic practise not only in order to help with an efficient treatment of obesity and its consequences but also in preventing it.

keywords: circadian rhythms, chronotype, social jet lag, obesity, chronobiology

Seznam použitých zkratek

Název zkratky	Popis
ATP	adenosintrifosfát
<i>bmal1</i>	z anglického Brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator; <i>bmal1</i> (hodinový gen)
BMAL1	proteinový produkt <i>bmal1</i>
BMI	Body mass index
cDNA	komplementární DNA
CK1 ϵ	z anglického Casein kinase 1 epsilon
<i>Clock</i>	z anglického Circadian locomotor output circuit kaput (hodinový gen)
CLOCK	proteinový produkt <i>clock</i>
<i>Cry</i>	kryptochrom (Cryptochrome); <i>cry1</i> , <i>cry2</i> (hodinový gen)
CRY	proteinový produkt <i>cry</i>
<i>Cyc</i>	z anglického Cycle (hodiný gen <i>cyc</i>)
DEXA	z anglického Dual-energy x-ray absorptiometry
DNA	deoxyribonukleová kyselina
FBXL3	F-box/LRR-repeat protein 3
<i>Freq</i>	z anglického Frequency; <i>freq</i> (hodinový gen)
H3	histon 3
HDAC3	histonová deacetyláza 3
ipRGC	vnitřně fotosenzitivní gangliové buňky sítnice (Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells), světločivné buňky v sítnici
MCTQ	Mnichovský dotazník chronotypu (The Munich Chronotype Questionnaire)
MEQ	Dotazník ranních a večerních typů (The morningness–eveningness questionnaire)
mRNA	informační, mediátorová RNA (Messenger RNA)
MSF	střed spánku o volných dnech (Midsleep free days)
MSW	střed spánku během pracovních dnů (Midsleep work week)
NAD	nikotinamid adenin dinukleotid
NCOR1	z anglického Nuclear receptor co-repressor 1
PCR	polymerázová řetězová reakce (Polymerase Chain Reaction)
<i>per</i>	z anglického Period; <i>per1</i> , <i>per2</i> , <i>per3</i> (hodinový gen)
PER	proteinový produkt <i>period</i>
REV-ERB- α	nukleární receptor NR1D1 (z anglického Nuclear receptor subfamily 1 group D member 1)
Reverse Transcription PCR	reverzní transkripce PCR (Reverse Transcription PCR)

RNA	ribonukleová kyselina
ROR- β	z anglického RAR-related orphan receptor beta
ROS	reaktivní formy kyslíku (z anglického Reactive Oxygen Species)
SCN	suprachiasmatické jádro hypothalamu
<i>Wc</i>	z anglického White collar; <i>wc 1</i> , <i>wc2</i> (hodinový gen)
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

Obsah

Úvod.....	1
1. Chronobiologie	1
1.1. Historie pozorování cirkadiánních rytmů	2
1.2. Výzkum chronobiologie ve 20. století.....	3
2. Cirkadiánní rytmus	4
2.1. Molekulární podstata řízení cirkadiánních hodin	4
2.2. Synchronizace cirkadiánního rytmu	7
2.2.1. Světlo jako hlavní synchronizátor	7
2.3. Děje v organismu podléhající cirkadiánní rytmitě.....	9
3. Chronotypy	9
3.1. Ranní chronotyp	11
3.2. Večerní chronotyp	11
3.3. Nevyhraněný chronotyp	12
3.4. Rozložení chronotypů.....	13
4. Sociální jet lag – fenomén moderní společnosti.....	14
4.1. Fyzický jet lag	14
4.2. Sociální jet lag	14
4.3. Stanovení chronotypu a míry sociálního jet lagu	16
4.3.1. Subjektivní metody.....	16
4.3.2. Objektivní metody	18
4.4. Vliv cirkadiánního rytmu na další orgánové soustavy a patogeneze spojená s narušením cirkadiánního rytmu	20
4.5. Dopady sociálního jet lagu a obezita	22
4.6. Využití v klinické praxi	24
Závěr.....	25
Seznam použité literatury	27
Internetové zdroje.....	34

Úvod

V přírodě je možné pozorovat řadu dějů, které podléhají určité pravidelnosti a s typickou periodou se opakují. Tyto děje jsou rozmanitého charakteru, mohou být synchronizovány různými způsoby, jak vnitřně, tak i zvenčí, a právě takovou schopnost synchronizace vykazují astronomické jevy, jako je cyklus Měsíce, slapové jevy – příliv a odliv, ale i živé organismy. Tyto rytmicky se opakující děje mají různě dlouhou periodu.

Existují děje s periodou přibližně jeden rok – ty nazýváme cirkanuální (z lat. *circa* = přibližně, *annum* = rok), rytmy s periodou dlouhou přibližně jeden měsíc, ale i děje s kratší periodou, kam patří u cirkadiánní rytmus.

Označení cirkadiánní pochází z latiny. Latinské *circa* znamená přibližně a *dies* je výraz pro den. Již z původu slova vyplývá, že cirkadiánní rytmus má periodu přibližně 24 hodin, tedy jeden den. Cirkadiánní rytmus u člověka ovlivňuje mnohé sociální a kulturní děje i celkově v lidské společnosti a má řadu vnějších projevů. Mezi ty nejvýraznější patří cyklus spánku a bdění.

Cílem této práce je vypracovat rešerši o základním mechanismu fungování cirkadiánního rytmu, a především o tom, jak se mezi sebou lidé v nastavení vlastního rytmu liší, tedy o jejich chronotypu. Je zaměřena na narušení cirkadiánního rytmu v důsledku požadavků společnosti na fungování v ní udávaném denním režimu. Tento fenomén se označuje jako sociální jet lag a v dnešní době se jedná o velice aktuální téma, neboť jím trpí velká část lidské populace zejména v industrializovaných zemích. Hlavní důraz je v této souvislosti kladen na zdravotní komplikace, zejména obezitu, vyvolané desynchronizací cirkadiánního rytmu a možnost, jak poznatky využít v klinické praxi. A právě této problematice jsou vyhrazeny následující kapitoly.

1. Chronobiologie

Chronobiologie je věda zabývající se fyziologickými změnami v organismu v čase. Základ tohoto pojmu nalézáme v řečtině. *Chronos* (v řečtině čas), *bios* (život) a *logos* (věda). Cílem chronobiologie jako vědy je poznání časově podmíněných vlivů na živé organismy (Homolka et al., 2010), nicméně objevy na poli chronobiologie jako přírodní vědy lze prakticky aplikovat i v humanitních oborech (Refinetti, 2016).

1.1. Historie pozorování cirkadiánních rytmů

Už odedávna si lidé všímali, že změny v prostředí, ve kterém žijí, podléhají určitým pravidelně se opakujícím změnám. Cyklus Měsíce, střídání noci a dne, odliv a příliv, změny teplot jak během dne, tak v průběhu roku – to jsou jevy, které lidé už v pravěkých dobách dokázali registrovat, ale jiný než okultní význam jim nepřikládali (Homolka et al., 2010).

Změn na jiných organismech v souvislosti se střídáním světla a tmy nebo fází Měsíce si začal všimát i starověký řecký filozof Aristoteles (4. stol. př. n. l.), když popsal periodické změny velikosti pohlavních orgánů mořských ježovek v závislosti na úplňku. Závislosti tvaru ústřic a dalších měkkýšů na fázi Měsíce popsal římský filozof Cicero (1. stol. př. n. l.) (Homolka et al., 2010).

Po dlouhá staletí si lidé všímali řady rozdílů, jež s sebou pravidelné střídání dne a noci, ročních období a změny teplot přináší. Ať na zvířatech, která chovali, na plodinách, ale i na sobě samých. Díky tomu se proměnlivým podmínkám dokázali přizpůsobit nejen volbou vhodných plodin pro pěstování, ale i režimem dne a dalšími zvyklostmi (Homolka et al., 2010). Pro ilustraci je možno uvést zavádění tzv. *siesty* u jižanských národů, kdy se lidé díky spánku v brzkých odpoledních hodinách vyhnou vysokým teplotám, panujících kolem poledne.

V 18. století prováděl francouzský astronom a chronobiolog Jean Jacques D'Ortous De Mairan pokusy s citlivkou stydlivou. Zjistil, že její listy se zavírají a otevírají v pravidelném 24hodinovém rytmu, i když rostlinu umístí do krabice, kde bude bez přístupu světla, tedy jejího hlavního synchronizátoru (viz. níže) (Bass, 2012).

S blížícím se 19. stoletím, stoletím vynálezů, se zlepšovaly i nástroje pro pozorování přírodních zákonů, tedy i cirkadiánních rytmů. Začalo to vynálezem lékařského teploměru v 19. století britským lékařem Sirem Thomasem Cliffordem Allbuttem (Homolka et al., 2010). Tento vynález nám, mimo jiné, přinesl i nový vhled do zkoumání cirkadiánních rytmů, neboť se díky němu ukázalo, že tělesná teplota je důležitý marker cirkadiánního rytmu (Homolka et al., 2010).

I díky vývoji lepších technologií a rozšiřování vědění o biochemických zákonitostech popsal švédský biolog Erik Forsgren v roce 1927 (někdy uváděno 1928) přibližně 24hodinový cyklus vylučování žluči a glykogenu u králíka (Forsgren, 1928). Po tomto objevu

se rozmohl výzkum rytmů spojených s biochemickými drahami, minerály a mnoha dalšími procesy v organismu.

1.2. Výzkum chronobiologie ve 20. století

Opravdový boom zaznamenala chronobiologie coby věda během 20. století a to proto, že došlo k vývoji technologií, které umožnily zkoumat cirkadiánní rytmy různými způsoby, ať už na úrovni genetické či biochemické. Byla postupně objasněna molekulární podstata biologických hodin, byly objeveny hodinové geny, ale i další biologicky aktivní látky, které jsou zodpovědné za řízení nebo naopak podléhají biologickým rytům.

Za otce novodobé chronobiologie tak, jak ji známe nyní, bývají označováni tři významní badatelé – Jürgen Aschoff, Colin Pittendrigh a Franz Halberg (Refinetti, 2016). Tito vědci prakticky ztělesňovali výzkum cirkadiánních rytmů ve Spojených státech, jenž byl specializací rozdělen na dvě skupiny. Tým pod vedením Pittendrigha zkoumal mechanismus fungování biologických hodin. Halbergova skupina se na místo toho zajímala zejména o aplikaci poznatků o rytmicitě v klinické praxi (Refinetti, 2016).

Halberg je též autorem pojmu *chronom*, kterým pojmenovává systém řídící oscilaci biologických proměnných v organismu (Homolka et al., 2010). Zasloužil se o zavedení samotného názvu této vědy, *chronobiologie*, ale i základního pojmu – *cirkadiánní*, tedy pojmu, jehož nejen chronobiologové užívají na denní bázi. Výzkum na Minnesotské univerzitě, kde Franz Halberg působil, nadále pokračuje i po profesorově smrti. Na jeho počest a v duchu zachování tradice výzkumu cirkadiánního rytmu bylo založeno Halberg Chronobiology Center at the University of Minnesota, které se stalo jedním z nejvýznamnějších pracovišť zabývajících se chronobiologií (Homolka et al., 2010).

Základy chronobiologie a její meze byly položeny na sympoziu v Cold Spring Harbor v roce 1960, kterého se zúčastnili například C. S. Pittendrigh, J. Aschoff, V. G. Bruce, E. Bunning, D. R. Griffin, nebo J. W. Hastings (převzato od Jan A. Witkowski, dostupné z <http://symposium.cshlp.org/site/misc/topic25.xhtml> [cit. 6. 4. 2019]).

2. Cirkadiánní rytmus

Cirkadiánní rytmus má periodu přibližně 24 hodin (z lat. *circa* = přibližně, *dies* = den). Hlavní pacemaker pro řízení cirkadiánního rytmu – takzvané centrální hodiny, se u savců, a tedy též u člověka, nachází v suprachiasmatických jádrech hypothalamu (SCN) (Pittendrigh, 1960; Ralph et al., 1990). Jedná se o párovou strukturu dvou shluků neuronů, jež u savců leží v předním hypothalamu (Vitaterna et al., 2001) a tvoří ji rozsáhlá síť asi 10 000 vysoce koordinovaných neuronů, které vytváří centrální oscilátor. Periferní oscilátory se nachází téměř ve všech tkáních (centrální nervové soustavě, játrech, srdci, střevech, ledvinách, plicích, svazech apod.) (Peek et al., 2012); cirkadiánní rytmicita je tedy vlastností téměř všech buněk (Roenneberg a Merrow, 2002).

2.1. Molekulární podstata řízení cirkadiánních hodin

Centrální cirkadiánní oscilátor vytváří rytmické oscilace díky pozitivním a negativním zpětnovazebným smyčkám transkriptů hodinových genů a v každé buňce funguje částečně nezávisle (Griffin et al., 1999; Peek et al., 2012). Regulace je velice podobná u lidí i u ostatních druhů, jedná se tedy pravděpodobně o evolučně velice konzervativní mechanismus (Reppert a Weaver, 2002).

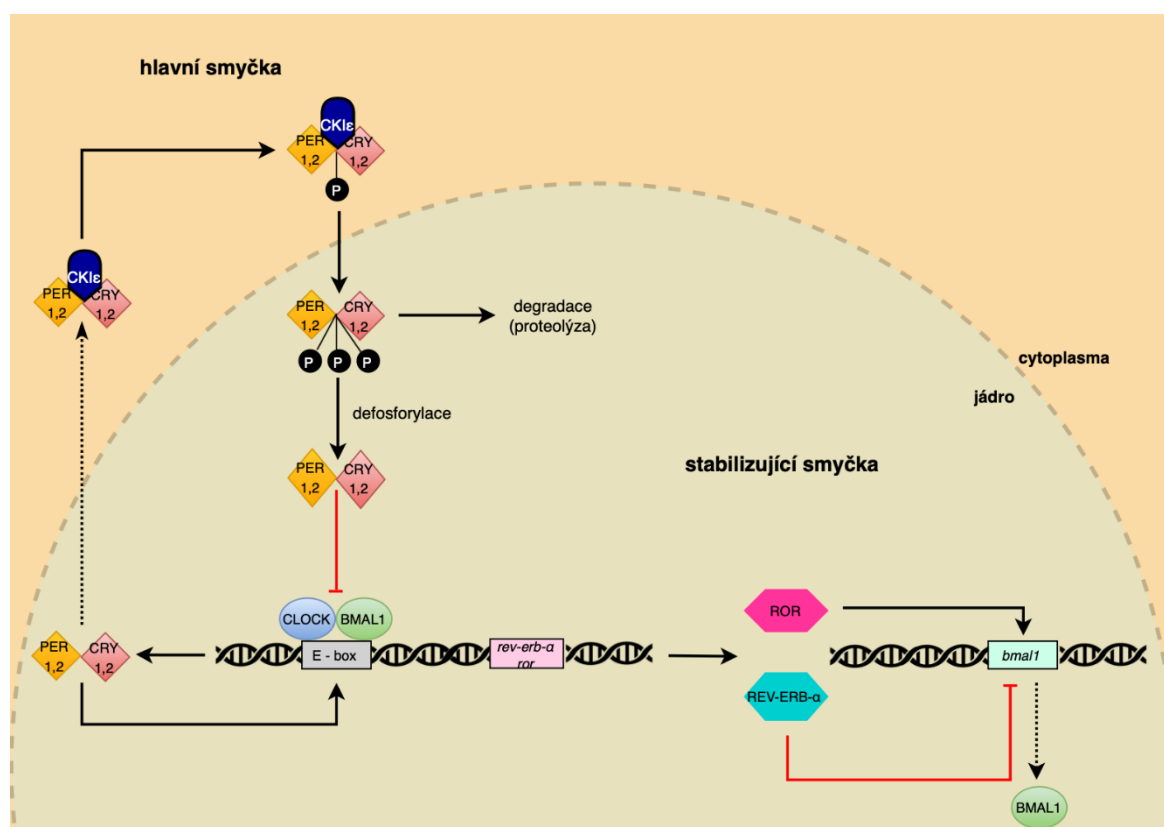
Hodinové geny jsou tedy molekuly, jež se podílejí na řízení cirkadiánního rytmu, který vykazuje centrální a periferní charakter, a jejich fungování lze znázornit tzv. transkripčně-translační zpětnovazebnou smyčkou. Prozatím bylo popsáno několik hodinových genů s různou mírou účasti na cirkadiánním rytmu, jsou to *clock* (Aronson et al., 1994; Vitaterna et al., 1994; King et al., 1997), *per1* (Shigeyoshi et al., 1997; Sun et al., 1997; Tei et al., 1997), *per2* (Shearman et al., 1997; Takumi et al., 1998), *per3* (Zylka et al., 1998), *CK1ε*, *cry1* (Ahmad a Cashmore, 1993), *cry2* (Lin, 1996), *bm11*, *cyc*, *wc1*, *wc2* (Linden a Macino, 1997), *freq* (Merrow et al., 1999) a mnoho dalších (Lincoln et al., 2002; Reppert a Weaver, 2002).

U savců obecně, a tudíž na velmi podobném principu i u člověka, probíhá řízení následujícím mechanismem (viz. Obrázek č. 1: *Mechanismus savčích hodinových genů*).

Transkripce genů *per* a *cry* je řízena komplexem CLOCK-BMAL1 (heterodimer), který se váže na elementy E-boxu (Darlington et al., 1998; Gekakis et al., 1998). Proteinové komplexy PER a CRY (represory) se později translokují do jádra a blokují transkripci

zprostředkovanou CLOCK tím, že jsou defosforylovány (Griffin et al., 1999). Naopak fosforylace PER a CRY vede k jejich degradaci, tím pádem není reprimován komplex CLOCK-BMAL1, takže nedochází ani k represí transkripce zprostředkované CLOCK (Griffin et al., 1999). Zároveň je hladina *bmal1* mRNA regulována PER2, to vede k tvorbě komplexu CLOCK-BMAL1 (aktivátor), což stimuluje transkripci *per2* a *cry2* (Kume et al., 1999; Ko a Takahashi, 2006; Bass, 2012). Dále CLOCK-BMAL1 spouští transkripci REV-ERB- α a ROR- β , které současně regulují expresi *bmal1*, REV-ERB- α ji tlumí a ROR- β ji aktivuje (Guillaumond et al., 2005; Peek et al., 2012). Během noci je PER a CRY degradován díky ubikvitinaci CRY FBXL3 (Siepka et al., 2007). Exprese genů *per* a *cry* dosahuje tedy maxima ve dne, zatímco exprese *bmal1* v noci (Bass, 2012).

Obrázek č. 1: *Mechanismus savčích hodinových genů*



Obrázek č. 1: Mechanismus savčích hodinových genů – Transkripce genů *per* a *cry* kodovaných v E-boxu je řízena komplexem CLOCK-BMAL1. Vzniklé proteinové komplexy PER a CRY jsou translokovány do jádra a díky tomu, že jsou defosforylovány, mohou ovlivňovat (blokovat) transkripci zprostředkovanou CLOCK-BMAL1. Naopak fosforylace PER a CRY vede k jejich degradaci, tím pádem není reprimována transkripce *per* a *cry* zprostředkovaná komplexem CLOCK-BMAL1 a smyčka se tak uzavírá. Míra transkripce *per* a *cry* je tedy regulována hladinou jejich transkriptů PER a CRY, čímž lze shrnout fungování této hlavní transkripčně-translační zpětnovazební smyčky. Transkripce ve vedlejší smyčce je spuštěna též komplexem CLOCK-BMAL1. CLOCK-BMAL1 spouští transkripci REV-ERB a ROR, které

současně regulují expresi *bmal1*. REV-ERB- α ji tlumí a ROR ji aktivuje. Tím je zajištěna autoregulace celé zpětnovazebné smyčky. (Upraveno a přeloženo podle (Gallego a Virshup, 2007))

Podle některých autorů je možné, že regulace cirkadiánní oscilace by nemusela být řízena pouze transkripční smyčkou, ale mohla by být založena i na citlivosti *clock* transkripčních faktorů vůči redoxnímu stavu NAD v buňce (Rutter et al., 2001). U savců je totiž produkce ROS (reaktivní formy kyslíku) spojena s 24hodinovou oscilací peroxiredoxinů (peroxiredoxiny jsou proteiny citlivé na redoxní stav buňky) (Edgar et al., 2012). To je jeden z argumentů napovídajících, že peroxiredoxiny tvoří metabolické hodiny a souvisí tak s metabolismem. Nicméně pro určení, zda se peroxiredoxiny samy o sobě podílí na udržení cirkadiánního rytmu díky citlivosti na ROS, jsou tedy cirkadiánními metabolickými markery, a nebo je jejich role pouze propojení s centrálními oscilátory, budou nutné další biochemické a molekulární analýzy, a zejména odhalení toho, jakou výhodu měly první organismy, které se dokázaly vypořádat s ROS a ochránit se tak před oxidativním stresem (Bass, 2012).

Klíčovou událostí regulace transkripčně-translační zpětnovazebné smyčky je acetylace a deacetylace histonů (Yin a Lazar, 2005; Bass, 2012). Acetylace histonů (Allfrey et al., 1964) vyruší jejich pozitivní náboj, tím se rozvolní těsná struktura DNA a je umožněna transkripce daného úseku (Lee et al., 1993). Naopak deacetylace utahuje strukturu DNA, čímž je transkripce utlumena (Grunstein, 1997). V tomto případě probíhá acetylace a deacetylace tímto způsobem:

HDAC3 (histonová deacetyláza) účastní se transkripce komplexu REV-ERB- α -NCOR1, který reprimuje *bmal1* (Yin a Lazar, 2005), vykazuje cirkadiánní rytmicitu ve vazbě do loku genů, které se podílejí na metabolismu tuků a sacharidů (Feng et al., 2011). CLOCK sám o sobě též působí jako histon acetyltransferáza (Doi et al., 2006). V játrech je spjata acetylace histonu H3 a CLOCK-BMAL1 aktivovaná transkripce hodinových genů *per1* a *per2* (Etchegaray et al., 2003). Zpětnovazebná represe CRY proteinů ruší acylaci histonů, což spolu s rytmickou vazbou CLOCK-BMAL1 na DNA přispívá k cirkadiánní oscilaci genové exprese (Rey et al., 2011).

Cirkadiánní rytmus je tedy generován endogenně, tzn. vnitřně (Aschoff, 1965). Je geneticky podmíněný, nicméně k jeho správné funkci je nutná i vnější synchronizace (Aschoff, 1954).

2.2. Synchronizace cirkadiánního rytmu

Hlavním synchronizátorem vnitřních cirkadiánních hodin jsou, jak bylo řečeno výše, vnější podněty, nazývané zeitgeberes (Aschoff, 1954). V první řadě mezi ně patří světlo, dále příjem potravy, pohybová aktivita, stres a mnohé další (Schibler a Sassone-Corsi, 2002; Bass, 2012).

2.2.1. Světlo jako hlavní synchronizátor

Díky světlu dochází k synchronizaci našeho cirkadiánního rytmu, jehož asi nejviditelnějším projevem je střídající se rytmus spánku a bdění. Velkou roli v tomto procesu, včetně navozování únavy a potřeby spánku, hraje melatonin a další hormony.

Synchronizace cirkadiánního rytmu probíhá poměrně složitým mechanismem pod vlivem několika faktorů, nicméně molekulární oscilátory dokáží udržet pravidelný rytmus, i pokud nedostávají podněty z vnějšku – přejdou na periodu volně běžící časem (tzv. „free-run“ periodu) (Aschoff, 1965). To znamená, že pravidelná periodická aktivita hodinových genů dokáže přetrvat ve stabilních podmínkách, i když postrádá vnější synchronizátory (Hastings, 1997), a funguje s přibližně 24hodinovou periodou, která je nastavena transkripčně-translační zpětnovazebnou smyčkou, jejíž princip je popsán výše. Problémem ovšem je, že pokud rytmus funguje s „free-run“ periodou, neustále se opoždí, a to každý den přibližně o jednu hodinu. To pocítují nevidomí lidé, kteří nejsou synchronizováni světlem, a v důsledku opoždění cirkadiánního rytmu se cítí přes den unavení a v noci trpí často nespavostí (Orth et al., 1979; Nakagawa et al., 1992; Sack et al., 2000).

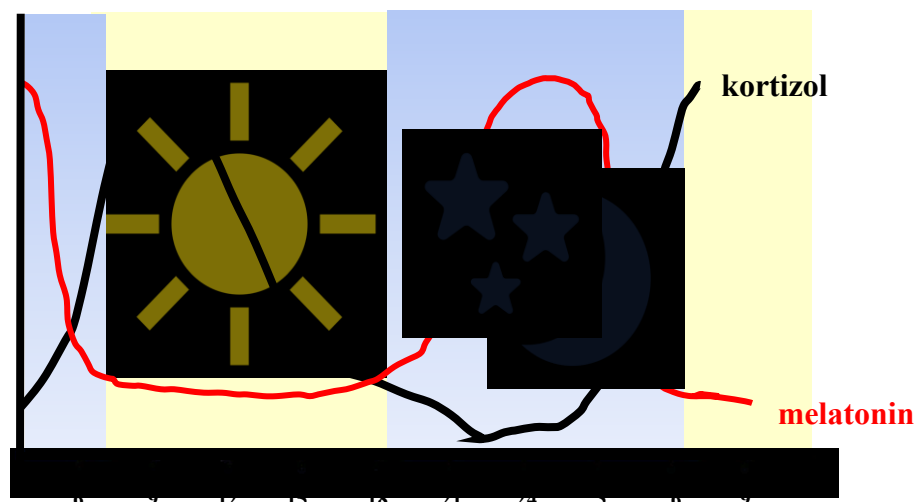
Pro synchronizaci světlem je klíčový melanopsin. Melanopsin je fotopigment podobný opsinu (Provencio et al., 1998), který je produkován specializovanými gangliovými buňkami (ipRGC) světelných receptorů v sítnici (Berson et al., 2002; Hattar et al., 2002). Ačkoliv je melanopsin fotopigment, není jeho primární funkcí utváření vizuálního obrazu. Jeho hlavní role totiž spočívá v synchronizaci cirkadiánních oscilátorů v SCN (Bass, 2012) přes retinohypothalamickou dráhu, která je tvořena axony ipRGC.

Retinohypothalamická dráha přináší informaci o světelných podmínkách ze sítnice do SCN (Gooley et al., 2001), kde se nachází centrální cirkadiánní oscilátor. Odtud je informace přenesena do hypofýzy (šišinky) (Bailey a Heitkemper, 2001), kde je, v závislosti na subjektivním nastavení noci nebo obecně doby noci, spuštěna produkce hormonu melatoninu (Kleitman, 1963).

Melatonin je hormon, který je produkován všemi savci v šišince (Kleitman, 1963), a to na základě signálů přenesených z SCN (Moore et al., 1967. Světlo tedy synchronizuje SCN a na základě synchronizace je spuštěna produkce melatoninu v době noci a melatonin spustí odpověď v těle za účelem navození únavy a spánku. Melatonin začíná být ve větší míře produkován večer, podle nastavení SCN, dosahuje maxima v noci, a ráno, po probuzení, jeho produkce opět klesá, nicméně jeho hladina v krvi nikdy neklesne na nulu (viz. Obrázek č. 2: *Schematická křivka melatoninu a kortizolu*). Jeho 24hodinový rytmus přetrvává dokonce i za konstantní tmy (Weitzman et al., 1982). Navíc se při narušení jeho cyklu v první polovině noci, jako je například vystavení světlu v noci, dostává po opětovném umístění do tmy poměrně rychle na původní hladinu (nicméně například u starších osob nefunguje regulace a návrat na původní hladinu tak dobře) (Lewy et al., 1980).

Melatonin ovšem není jediný hormon, který se podílí na řízení cirkadiánního rytmu. Dalším hormonem je kortizol. Kortizol se řadí mezi glukokortikoidy a je produkován kůrou nadledvin. Ve své produkci též vykazuje cirkadiánní rytmitu (Bailey a Heitkemper, 2001). Oproti melatoninu dosahuje nejvyšších hodnot při probuzení, a naopak jeho produkce k večer klesá (Orth et al., 1979), viz. Obrázek č. 2: *Schematická křivka melatoninu a kortizolu*. Podporuje stav bdělosti a působí tedy svým způsobem proti melatoninu, který naopak udržuje spánek. Kortizol bývá označován jako stresový hormon. V odpovědi na stres se podílí na regulaci metabolismu sacharidů a lipidů. Stimulací glukoneogeneze v játrech zvyšuje hladinu glukózy v krvi, aby byla dostupná pro mozek a svaly (Baxter a Forsham, 1972).

Obrázek č. 2: *Schematická křivka melatoninu a kortizolu*



Obrázek č. 2: *Schematická křivka melatoninu a kortizolu* – Melatonin začíná být ve větší míře produkován večer, dosahuje maxima v noci, a ráno, s probouzením, jeho produkce opět klesá, nicméně jeho hladina v krvi nikdy neklesne na nulu. Naopak produkce kortizolu dosahuje maximálních hodnot v ranních hodinách, poté postupně klesá, až je s nástupem večera téměř utlumená.

(Převzato, přeloženo a upraveno od www.garmaonhealth.com, dostupné z <https://www.garmaonhealth.com/when-you-eat-is-more-important-than-what-you-eat/daily-melatonin-cortisol-curve/> [cit. 6. 4. 2019])

2.3. Děje v organismu podléhající cirkadiánní rytmitě

Cirkadiánní rytmus má vliv na řadu pochodů v našem organismu. Každý člověk registruje vlastní rytmus spánku a bdění, který je řízen hladinami mnohých hormonů (melatoninu, kortizolu, leptinu apod.), jejichž produkce podléhá cirkadiánní oscilaci (Bailey a Heitkemper, 2001; Cajochen et al., 2003; Haus, 2007; Pan a Kastin, 2014). Dále sem lze řadit výkyvy tělesné teploty během dne (Bailey a Heitkemper, 2001), ale i chuť k jídlu, která je ovlivněna cyklickým vylučováním hormonu ghrelinu (Yannielli et al., 2007; Laermans et al., 2014). Na metabolismus glukózy má vliv vylučování glukagonu (Ruiter et al., 2003) a inzulinu (Boden et al., 1996). Na molekulární úrovni to jsou například cyklické fosforylace a defosforylace (Bass, 2012).

Tělesná teplota tak slouží jako významný marker cirkadiánní rytmicity a zároveň je úzce spojena s příjmem potravy (Brobeck, 1948). Tělesná teplota se po příjmu potravy totiž znatelně zvyšuje; příjem potravy znamená zvýšenou metabolickou aktivitu, během které je generováno množství tepla. Pokud tedy dojde ke konzumaci potravy v čas mimo cirkadiánní okno, má to vliv i na regulaci tělesné teploty (Grandin et al., 2006).

3. Chronotypy

Cirkadiánní rytmus je geneticky zakódovaný, avšak se může ve svém načasování mezi lidmi značně lišit. Tyto individuální rozdíly v načasování vlastního cirkadiánního rytmu nazýváme chronotypy. Jedná se o vlastní preferenci načasování různých denních a nočních aktivit během přibližně 24hodinového cyklu.

Pohledů na to, co vlastně chronotyp znamená ve vnímání cirkadiánního rytmu, je více.

Horne a Ostberg se na chronotyp dívají jako na určitou subjektivní psychickou preferenci toho, v jaké denní době se cítíme nejlépe a v jakém čase bychom nejraději provozovali různé aktivity (Zavada et al., 2005; Horne a Ostberg, 1976).

Jiný pohled na chronotyp nabízí prof. Roenneberg. Ten chronotyp vnímá jako biologickou podstatu a zaměřuje se na to, jak skutečně fungujeme nikoliv na to, jak by nám to vyhovovalo v ideálním případě (Roenneberg et al., 2003; Zavada et al., 2005).

Od toho, jak na chronotyp nahlíží různí vědci, se odvíjí i metody, kterými ho určují, ale i veličiny, které měří.

Rozlišujeme tři základní chronotypy: večerní chronotyp – lidem, kteří ho vykazují někdy říkáme (noční) sovy, ranní chronotyp – jinak řečeno skřivani či ranní ptáčata; ovšem většina lidí nemá takto striktně vyhraněný chronotyp a spadá tak do kategorie neutrálního chronotypu (nevyhraněného chronotypu). Chronotypy lze rozdělit ještě podrobněji na výrazně (extrémně) ranní, spíše ranní, nevyhraněný chronotyp, výrazně (extrémně) večerní a spíše večerní preferenci (Horne a Ostberg, 1976).

Rozložení chronotypů ve společnosti je dáno genetickým polymorfismem hodinových genů (Hsu et al., 2015), věkem (Roenneberg et al., 2004), zeměpisnou šířkou a prostředím (Randler, 2008; Vollmers et al., 2009) a téměř kopíruje Gaussovu křivku (Roenneberg et al., 2007).

Jednotlivé chronotypy mezi sebou vykazují odlišnosti jak na molekulární bázi, tak na bázi různého fyziologického nastavení, ale i celkového rozložení aktivit během dne.

Bylo zjištěno, že mutace genu *per2* a změna fosforylace proteinového produktu může vyvolat zkrácení periody cirkadiánního rytmu a předsunutí spánkové fáze, což je typické pro skřivany (Toh et al., 2001). Rozdíl se ukázal i u délky alely genu *per3* (*per3* je hodinový gen kódovaný, stejně jako paralogy *Per Per1* a *Per2*, sekvencí E-boxu). U lidí s ranním chronotypem se vyskytovala dlouhá alela (5 tandemových repetice), zatímco u těch s pozdním chronotypem kratší verze alely genu (4 tandemové repetice) (Archer et. al., 2003; Jones et al., 2007) (repetice jsou v tomto případě úseky s aminokyselinou).

Z fyziologického pohledu se mezi sebou chronotypy liší v načasování produkce některých hormonů, ale i v kolísání tělesné teploty během dne.

Nejviditelnější rozdíl je ovšem patrný, pokud je sledována aktivita během dne mezi zástupci jednotlivých chronotypů

3.1. Ranní chronotyp

Lidé s ranním chronotypem se od večerního a nevyhraněného chronotypu liší v mnoha ohledech.

Na úrovni fyziologických funkcí je mezi nimi měřitelný rozdíl v kolísání tělesné teploty během dne. Ranní ptáčata mají celkově vyšší tělesnou teplotu během dne, která po probuzení roste rychleji a kulminuje přibližně v 19.30, u sov je to přibližně o 70 minut později (Horne a Ostberg, 1976).

Dalším markantním rozdílem je načasování produkce kortizolu. Lidé s ranním chronotypem mají po probuzení vyšší hladinu kortizolu a též maxima produkce dosahují dříve než sovy (Bailey a Heitkemper, 2001), což je také jeden z důvodů, proč jsou ranní ptáčata v průměru aktivnější hned po ranním probuzení (Randler a Schaal, 2010).

Pro ranní ptáčata je tedy charakteristická zvýšená pozornost a aktivita v časných hodinách. Tito lidé nemají problém se vstáváním brzy ráno – naopak se sami od sebe budí velmi brzy, vstávají totiž v průměru o 2 hodiny dříve (Horne a Ostberg, 1976). S nastupujícím večerem u nich dochází k poklesu pozornosti, výkonnosti a celkově se cítí být unavení, takže jim je přirozené chodit spát večer v dřívějších hodinách (Horne a Ostberg, 1976; Schmidt et al., 2007).

3.2. Večerní chronotyp

Pro jedince s pozdním chronotypem je typické to, že veškeré aktivity posouvají do pozdnějších hodin oproti ranním ptáčatům.

Vzhledem k tomu, že běžný pracovní či školní rozvrh je nastaven spíše pro ranní chronotyp, u lidí s večerním chronotypem můžeme pozorovat řadu obtíží, k jejichž rozvoji u lidí s ranním chronotypem zpravidla nedochází. U sov totiž dochází ke zvýšení produkce kortizolu a melatoninu v porovnání s ranními ptáčaty později, a proto na ráno, kdy se po nich vyžaduje plná produktivita a pozornost, nejsou fyziologicky připraveny. Sníženou aktivitu během rána a dopoledních hodin sovy ovšem kompenzují večer, kdy mají zvýšenou chuť k jídlu a jsou výkonnější, ačkoliv jsou unavené. Kvůli přirozenému nastavení sovám ale dělá obtíže usínání v brzkých večerních hodinách, zůstávají tak bdělé a usínají až ve velmi pozdních hodinách (Horne a Ostberg, 1976; Wittmann et al., 2006; Lucassen et al., 2013). Pro snadnější představení večerního chronotypu rozdělujeme jeho nositele do dvou skupin.

První kategorii tvoří lidé, kteří ačkoliv vykazují večerní preferenci, tedy mají večerní chronotyp, si mohou dovolit uzpůsobit pracovní rozvrh svému biologickému rytmu. To znamená, že žijí víceméně v souladu se svým chronotypem, a tudíž s nimi nebývají v takové míře spojována rizika související s večerním chronotypem. Nicméně problém, se kterým se musí potýkat stejně jako i druhá skupina sov, je odlišná délka vystavení se přirozenému a umělému světlu (Ryu et al., 2015). Vzhledem k tomu, že vstávají později a uléhají také později, se zkracuje doba, kdy mohou být osvětlováni přirozeným světlem, a naopak se prodlužuje délka působení umělého osvětlení zejména ve večerních hodinách (Stevens a Zhu, 2015). Též práce uvnitř budov a světelné znečištění ve městech, a tím pádem kratší doba strávená na přirozeném světle a větší podíl umělého světla, oslabuje synchronizující přirozený světelný zeitgeber, čímž dochází k desynchronizaci vnitřních cirkadiánních hodin (Roenneberg et al., 2010).

Do druhé kategorie patří lidé s večerním chronotypem, kteří jsou nuceni podřizovat svůj přirozený biorytmus rozvrhu, který je určen společností. Musí během pracovního týdne vstávat v brzkých ranních hodinách, ale večer mají problémy, vzhledem ke své večerní preferenci, usnout. Tím narůstá spánkový dluh, který se snaží kompenzovat o víkendu a volných dnech, kdy si mohou průměrně dovolit spát o jednu hodinu déle než během pracovního týdne (Roenneberg et al., 2003). Pochopitelně jsou také v odlišné míře vystavováni světlu, podobně jako první podkategorie sov. Kombinace těchto faktorů má za následek fakt, že právě tato skupina sov je častěji spojována s vyšším výskytem řady zdravotních komplikací, od obezity (Lee a Park, 2014), přes diabetes II. typu (Larcher et al., 2015) až po kardiovaskulární onemocnění (Portaluppi et al., 2012) nebo psychické poruchy (Walker et al., 2015).

3.3. Nevyhraněný chronotyp

Tito jedinci mají tu výhodu, že zvládnou vstávat jak brzy ráno, tak později, a stejně tak dovedou snadno usnout v jakoukoliv hodinu, takže když potřebují, mohou se tvářit dočasně jako ranní ptáčata a dočasně jako sovy. Tím pádem u nich nedochází ke kumulaci spánkového dluhu a nevzniká u nich tak silná dysbalance jejich vnitřního rytmu se sociálním, jako mají k večeru ranní ptáčata a k ránu noční sovy. Neutrální nebo také nevyhraněný chronotyp je v populaci zastoupen většinou (Roenneberg et al., 2007), což odpovídá rozložení podle

Gaussovy křivky – tedy lidé, kteří jsou svým způsobem neutrální, v tomto případě zástupci nevyhraněného chronotypu, jsou zastoupeni v největší míře.

3.4. Rozložení chronotypů

Jak bylo již zmíněno, obecně rozložení chronotypů u dospělých zdravých jedinců odpovídá Gaussově křivce (Roenneberg et al., 2007; BaHammam et al., 2011), nicméně z výsledků velkého množství studií lze také sledovat, jak se mezi různými skupinami osob, ať dělenými podle věku nebo podle pohlaví, příslušnost ke konkrétnímu chronotypu liší, a dokonce v průběhu života proměňuje.

Výskyt extrémních chronotypů v populaci se liší v závislosti na věku. Mezi dětmi častěji registrujeme ranní chronotypy. Tato preference postupně během vývoje vymizí a u adolescentů (nejméně kolem dvacátého roku) bývá nejčastější preference večerního chronotypu (Roenneberg et al., 2004). Preference se poté v mladém věku opět posouvá k časnějšímu chronotypu s tím, že lidé střední věkové skupiny vykazují nejčastěji nevyhraněný chronotyp a u starších lidí se preference opět posouvá směrem k časnému chronotypu (Roenneberg et al., 2007).

V řadě uskutečněných studií se z hlediska zastoupení jednotlivých chronotypů mezi pohlavími ukázalo, že mezi ranními typy častěji nalézáme ženy, zatímco mezi večerními chronotypy nalézáme častěji muže (Giannotti et al., 2002; Randler, 2007; BaHammam et al., 2011). Tyto rozdíly se ovšem po 40. roce života ve většině stírají (Fischer et al., 2017).

Dále se ukázalo, že kvůli větší míře umělého osvětlení a celkově světelnému znečištění se ve městech vyskytuje více sov, a naopak na venkově byl sledován větší podíl skřivanů, neboť podmínky na venkově více odpovídají přirozenému prostředí a lidé jsou více přizpůsobeni režimu světla a tmy (Vollmers et al., 2009). Nicméně vzhledem k životnímu stylu a způsobu obživy obyvatel dnešních vesnic, kdy zejména v obcích v okolí větších měst lidé dojíždí za prací do města a nevěnují se tradičním venkovským a hospodářským aktivitám, se stírají rozdíly mezi obyvateli města a lidmi žijícími na venkově.

Absolutní zastoupení jednotlivých chronotypů je ovšem složité určit. Pro určení chronotypu se totiž používají různé metody a zejména metody subjektivní mohou být zatíženy, právě kvůli sebehodnocení dotazované osoby, velkou chybou.

Vlivů, kterými je podmíněn chronotyp, je tedy velké množství. Od genetické podstaty, přes vlivy vnější, jako je věk, pohlaví, ale také prostředí, a v neposlední řadě společnost. Společnost hraje velkou roli nejen jako jeden z faktorů podmiňujících chronotyp, ale významným podílem určuje i to, v jaké míře nám je umožněno žít v souladu s naším biologickým nastavením (chronotypem). Příkladem negativního vlivu společnosti na chronotyp porušením přirozeného fungování biologických hodin je sociální jet lag.

4. Sociální jet lag – fenomén moderní společnosti

Problémem dnešní společnosti je, že mnoho z nás žije v nesouladu s vlastními vnitřními biologickými hodinami. Nesoulad, který vzniká v důsledku fázového posunu střední doby spánku (*midsleep*, čas mezi usnutím a probuzením), nazýváme jet lag. Jet lag, ač má podobné příznaky, může být způsoben více vlivy. Rozlišujeme tedy jet lag fyzický a sociální.

4.1. Fyzický jet lag

Fyzický (přeletový) jet lag vzniká při cestování přes více časových pásem, tedy jako důsledek fázového posunu střední doby mezi původní a cílovou destinací. Mezi jeho příznaky patří problémy se spánkem, únava, zmatenost, změna chuti k jídlu, nižší výkonnost, problémy s vylučováním a další (Arendt a Marks, 1982; Wright et al., 1983). Horší příznaky pociťují starší lidé a lidé cestující ze západu na východ, tzv. proti času (Waterhouse et al., 1997). K tomu dochází právě v důsledku resetování a následné desynchronizace vnitřních cirkadiánních hodin (Klein et al., 1972). Po několika dnech však dojde k novému nastavení, cirkadiánní rytmus se přizpůsobí stávajícím světelným podmínkám a příznaky odezní (Wright et al., 1983).

4.2. Sociální jet lag

Rozdíl a dysbalanci mezi biologickým rytmem a sociálním rytmem lze kvantifikovat. Tento fenomén nazýváme sociální jet lag a v dnešní době nabývá na významu. Udáváme ho v hodinách a minutách. Vzniká, stejně jako fyzický jet lag, v důsledku fázového posunu středu spánku; v tomto případě se jedná o fázový posun středu spánku během pracovních a volných dní, má obdobné příznaky jako fyzický jet lag, ale na rozdíl od fyzického jet lagu se jedná o chronickou desynchronizaci. Mnohem častěji ho lze pozorovat u lidí, kteří pracují

ve směnném provozu (Drake et al., 2004).

Sociální jet lag je rozšířen v celé společnosti napříč téměř všemi věkovými skupinami. Jako nejnáchylnější se k narušení cirkadiánního rytmu ukazují sovy (Roenneberg et al., 2012; Hsu et al., 2015), respektive ta skupina sov, jež je nucena svůj přirozený rytmus podřizovat tomu společensky danému, neboť nemá možnost fungovat tak, aby to bylo v souladu s jejím vlastním rytmem. Toto se týká zejména adolescentů, kteří jsou kvůli povinné školní docházce nuceni vstávat v časných ranních hodinách, což je v nesouladu s jejich večerním chronotypem, který se u nich často vyskytuje (Roenneberg et al., 2007). Tento nesoulad se může projevovat jak horšími výsledky ve škole (Giannotti et al., 2002), tak zvýšeným výskytem psychických a spánkových poruch (Patten et al., 2000; Wittmann et al., 2006).

Sociální jet lag pocítují i lidé s ranním chronotypem. U nich se projevuje nejčastěji během volných dní, kdy chodí spát později například kvůli vlastní socializaci, ale ráno jim jejich chronotyp nedovoluje spát do pozdějších hodin, nebo i během pracovního týdne, kdy mají hodně práce a pracují až do noci. Tím kumulují spánkový dluh, na rozdíl od pozdních chronotypů, během volných dní (Wittmann et al., 2006).

Projevy a zejména predispozice k sociálnímu jet lagu se mezi chronotypy liší, (Giannotti et al., 2002; Wittmann et al., 2006), nicméně to, co mají společné, je, že u nich v důsledku sociálního jet lagu dochází ke vzniku spánkového dluhu s tím, že lidé s večerním chronotypem jsou k jeho vzniku náchylnější.

Hlavní problém tedy nastává ve chvíli, kdy lidé nemají možnost spánkový dluh nastrádaný během pracovního týdne kompenzovat během volných dní. To se týká lidí, kteří si nemohou dovolit naplánovat volné dny přesně podle toho, jak by jim bylo příjemné, budí se tedy v časy jim biologicky nepřírozené.

Nejnižší riziko sociálního jet lagu je u lidí, kteří vstávají a chodí spát pravidelně ve stejný čas, a to přibližně v době, která je pro ně nejpřirozenější bez ohledu na to, jestli je pracovní týden nebo den volna (Wittmann et al., 2006).

Sociální jet lag je jednoznačně chronický problém, který se rozvíjí s narůstající dobou, kterou strávíme žitím v nesouladu s naším chronotypem.

Je často spojován s moderní industrializovanou společností. Výše je zmíněno, jaký vliv na rozvoj sociálního jet lagu má práce na směny nebo život ve městech. Ale patří sem zmínit

i používání elektronických zařízení se svítícím displejem (mobilní telefony, tablety, počítač, televize apod.), která též emitují záření, kterému jsme, vedle slunečního záření a umělého osvětlení, vystaveni, a mají tak vliv na synchronizaci našeho cirkadiánního rytmu (Roenneberg et al., 2012).

Podle posledních studií se ukazuje, že sociální jet lag by mohl být jedním z faktorů, u kterých se domníváme, že hrají klíčovou roli v patogenezi mnoha zdravotních komplikací (Larcher et al., 2015) včetně obezity (Roenneberg et al., 2012) či poruch spánku nebo deprese (Patten et al., 2000; Wittmann et al., 2006).

4.3. Stanovení chronotypu a míry sociálního jet lagu

Pro popis dopadů desynchronizace cirkadiánního rytmu je klíčové určit chronotyp, k čemuž se běžně využívá řada metod. Podle způsobu, jakým jsou od diagnostikovaných osob získávány informace o nastavení jejich individuálního cirkadiánního rytmu, dělíme metody na subjektivní a objektivní.

4.3.1. Subjektivní metody

Jednou ze subjektivních metod určení chronotypu je vyplnění sebehodnotících dotazníků. V roce 1976 publikovali vědci James A. Horne a Olov Östberg první dotazník pro určení chronotypu v angličtině, nazývaný *Morningness/Eveningness Questionnaire* (MEQ). Dotazník se skládá z 19 otázek. Každá otázka má 4 možné odpovědi, z nichž každá je různě bodově ohodnocena a poukazuje na příslušnost k jednomu z chronotypů. Podle celkového skóre se určí subjektivní chronotyp jako výrazně ranní, spíše ranní, nevyhraněný, spíše večerní nebo výrazně večerní (Horne a Ostberg, 1976).

Další často používaný dotazník vytvořili Till Roenneberg a jeho tým. V roce 2003 zveřejnili studii, kterou provedli na 500 osobách, jež odpovídaly na otázky v novém dotazníku – *Munich ChronoType Questionnaire* (MCTQ). Na rozdíl od MEQ (Horne a Ostberg, 1976) byly otázky rozděleny zvlášť pro pracovní a volné dny. Pro vyhodnocení příslušnosti k chronotypu si stanovili několik proměnných. Jednou z těchto proměnných je tzv. *midsleep*, který je používán jako referenční hodnota pro střed spánku. Operuje s časem, kdy jedinec usnul, a s dobou mezi usnutím a probuzením (Halberg a Simpson, 1967; Benoit et al., 1981). Nepopisuje tedy délku spánku, ale časový úsek, kdy je jedinec podle

biologických ukazatelů, například teploty, uprostřed tzv. subjektivní noci. Vzorek osob podle tendence k načasování různých činností a časů, kdy se běžně uchylují ke spánku, rozdělili do 7 skupin: extrémně časný, středně časný, mírně časný, normální, mírně pozdní, středně pozdní a extrémně pozdní. Tento dotazník operuje nejen s časovou preferencí aktivit, ale též s dobou strávenou na denním světle, rozdíly v denním režimu mezi pracovními a volnými dny a mnoha dalšími faktory (Roenneberg et al., 2003).

Oba dotazníky jsou hojně využívány, každý ovšem měří něco trochu jiného. MEQ totiž chronotyp určuje ve smyslu subjektivní preference, kterou zjišťuje otázkami, jež si kladou za cíl zjistit, jaký režim by byl pro danou osobu ideální, tedy ptá se na imaginární situace, přičemž nevíme, zda někdy vzniknou. Oproti tomu MCTQ zjišťuje, též na základě subjektivních referencí, jak osoba běžně funguje a jak se liší její denní režim v pracovním týdnu od volných dní (Horne a Ostberg, 1976; Roenneberg et al., 2003; Zavada et al., 2005).

Pro určení cirkadiánní preference nebo spíše pro monitorování spánkových návyků se v klinické praxi i výzkumu hojně užívají spánkové deníky. Pacient si zaznamenává po dobu ideálně několika týdnů časy, v kolik hodin uléhal ke spánku, v kolik hodin vstával, zda se v noci probouzel, jak moc se během dne cítil unavený a další informace. Data získaná tímto sebehodnocením se většinou nevyužívají přímo pro určení chronotypu či poruch spánku, avšak slouží jako vhodný doplněk pro další metody.

Vzhledem k tomu, že sociální jet lag je vyjádřením desynchronizace mezi přirozeným cirkadiánním rytmem (chronotypem) a rytmem určovaným společností, vychází i metody užívané pro určení míry sociálního jet lagu z metod používaných pro určení chronotypu.

Podobně jako při určení chronotypu se i v tomto případě operuje s tzv. *midsleep*, tedy středem spánku (hodnota mezi usnutím a probuzením) (Halberg a Simpson, 1967; Benoit et al., 1981). Tuto hodnotu je možné stanovit například z dat získaných v MCTQ. Pro výpočet míry sociálního jet lagu se porovnává střed spánku během pracovních dnů (*midsleep work week* – MSW) se středem spánku během víkendových nocí nebo nocí volných dní obecně (*midsleep free days* – MSF), kdy míra sociálního jet lagu odpovídá právě rozdílu mezi MSF a MSW (Wittmann et al., 2006). Míra sociálního jet lagu je tedy časový údaj, jenž referuje o tom, o kolik je člověk nucen přizpůsobit své biologické – tedy cirkadiánní hodiny vůči hodinám sociálním, které jsou udávány režimem společnosti, v níž žije (Wittmann et al., 2006).

Výsledky výše zmíněných subjektivních metod mohou být z ovšem z velké části ovlivněny aktuálním rozpořením dotazované osoby (může být unavená, mít špatnou náladu nebo starosti apod.), která z toho důvodu nedokáže správně vyhodnotit to, jak se cítí obvykle. Tím může docházet ke značnému zkreslení výsledků, podhodnocení i nadhodnocení míry sociálního jet lagu. V dnešní době se proto obrací pozornost odborníků k objektivním metodám.

4.3.2. Objektivní metody

Mezi objektivní metody užívané k získání komplexní informace o cirkadiánním nastavení lze zařadit monitorování tělesné teploty, křivku produkce melatoninu, analýzu exprese hodinových genů nebo aktigrafii.

Poměrně nenáročnou metodou je měření tělesné teploty. Je známo, že tělesná teplota během 24hodinového cyklu typicky kolísá. Při užití této metody jsou patrné rozdíly mezi lidmi s ranní a večerní preferencí – liší se čas, kdy jejich tělesná teplota dosahuje maxima (Horne a Ostberg, 1976).

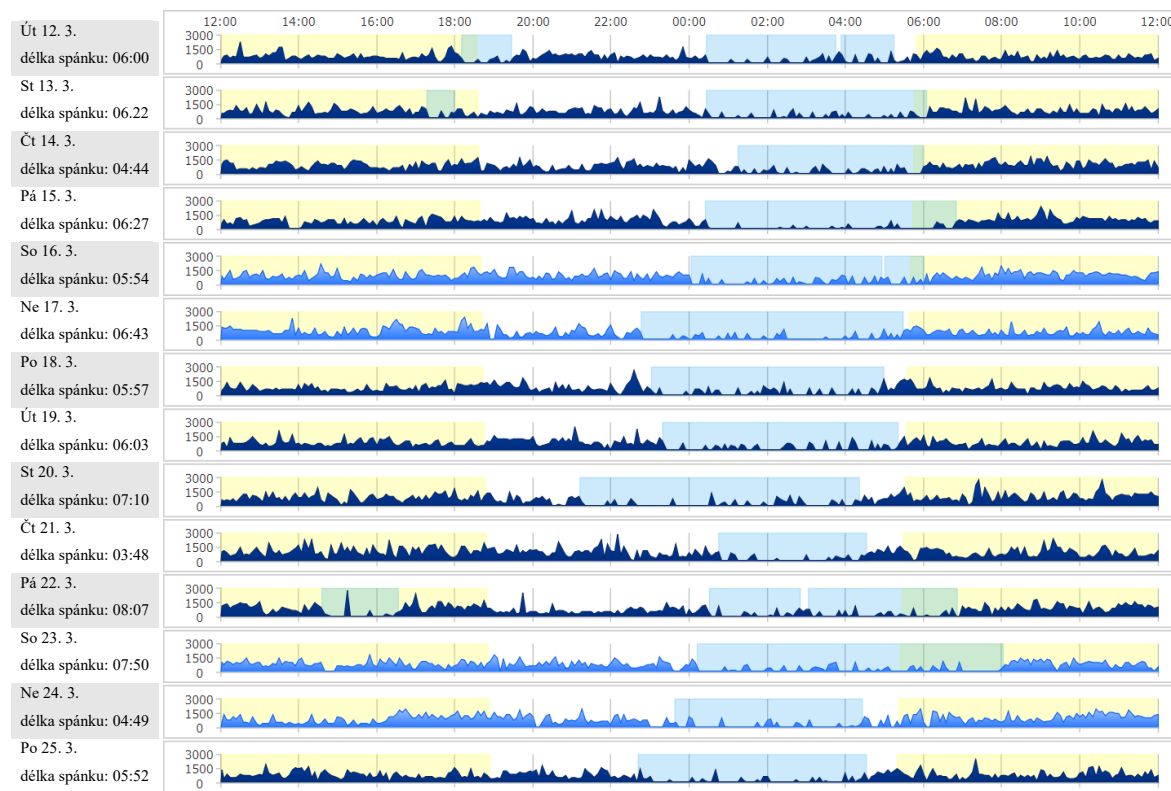
Díky tomu, že jsou stanoveny hladiny produkce melatoninu a sledováním času, kdy dosahuje nejvyšších, je možné určit, k jakému chronotypu jedinec patří (Burgess a Fogg, 2008).

Expresce hodinových genů se dá zjišťovat podle hladiny mRNA pomocí Reverse Transcription PCR (RT-PCR; tato metoda kombinuje PCR s reverzní transkripcí, tedy přepisem RNA do DNA – v tomto případě se používá pojem cDNA – komplementární DNA. Díky fluorescenci amplifikovaných úseků je pak možné identifikovat množství konkrétní RNA, respektive hladinu cDNA (Freeman et al., 1999; Schmitz et al., 2001; Nováková et al., 2012).

Elegantní a levnější metodu v porovnání s biochemickými laboratorními postupy představuje aktigrafie. Na rozdíl od laboratorního pozorování se aktigrafie využívá i pro longitudinální studium projevů individuálního cirkadiánního rytmu. Aktigraf je malé zařízení, které je umístěno jako náramek na zápěstí nedominantní ruky subjektu (zápěstí se ukázalo jako nejvhodnější místo), a dokáže pomocí 3osého akcelerátoru registrovat danou osobou vykonávané pohyby. Následně je možné pomocí specifických matematických

modelů zjistit, zda osoba byla v bdělém stavu nebo zda spala. Grafickým výstupem dat z aktigrafického měření je aktogram (Obrázek č. 4: *Aktogram*).

Obrázek č. 4: *Aktogram*



Obrázek č. 4: Aktogram – Aktogram je tedy grafickým výstupem aktigrafického měření, které je popsáno výše. Na obrázku je záznam ze 14 monitorovaných dní, kdy každý řádek ukazuje průběh 24 hodin. Intenzita aktivity je znázorněna tmavě modrou křivkou (víkendy jsou barevně odlišeny a aktivita je znázorněna světlejší barvou). Dále aktogram ukazuje, kdy bylo přítomno denní světlo – ta část dne je podbarvena světle žlutě, světle modré podbarvení znamená strojově detekovaný spánek. Je tedy názorně vidět, že aktivita během dne značně kolísá, v době spánku je jen nepatrná. Nízká aktivita zejména v průběhu dne, kdy bylo přítomno denní světlo, nemusí indikovat pouze zdímnutí, ale může poukazovat také k delší pasivně strávené době například v dopravním prostředku nebo pouhé odložení přístroje. Dále je možné sledovat, že pozorovaný subjekt neulehal ke spánku každý den ve stejnou hodinu a též délka spánku byla různá, o víkendu byla často delší než během pracovního týdne a také vstával v jiný čas (viz. popis vlevo od každého řádku). (Obrázek poskytl oddělení Spánkové medicíny a chronobiologie, Národní ústav duševního zdraví, NUDZ).

Jako u každého experimentu je ale nutné odlišit anomálie od regulérních výsledků. U aktigrafie mohou tyto artefakty vzniknout například když osoba cestuje v dopravním prostředku a je delší dobu neaktivní. Na aktogramu se pak tento časový úsek jeví, jako kdyby osoba spala nebo byl přístroj odložen. Opačný problém, kdy se na aktogramu objeví data vykazující falešnou aktivitu, může být způsoben pohyby během spánku nebo pohyby spojenými s dýcháním (Ancoli-Israel et al., 2003). Z toho důvodu, aby bylo možné dokreslit a přesněji analyzovat data získaná z aktigrafie, se často doplňuje měření ještě záznamem ze

spánkového deníku, který, ač je značně subjektivní metodou, v kombinaci s aktigrafií umožňuje získat velice komplexní informaci o cirkadiánním rytmu zkoumaného subjektu, tedy i o jeho chronotypu.

Určení chronotypu i stanovení míry sociálního jet lagu je tedy diskutabilní. Záleží, jestli zvolíme subjektivní nebo objektivní metody měření. Z toho důvodu je považováno za vhodné volit kombinaci subjektivních i objektivních metod. Pokud ale dokážeme určit přesnou míru sociálního jet lagu, je to velkou výhodou pro využití v klinické praxi.

4.4. Vliv cirkadiánního rytmu na další orgánové soustavy a patogeneze spojená s narušením cirkadiánního rytmu

Je známo, že cirkadiánní rytmus ovlivňuje expresi řady hodinami kontrolovaných genů řídících metabolismus. Tato synchronizace je zajištěna načasováním, ale i složením potravy. Desynchronizaci vnitřních hodin tak můžeme sledovat jako změny a poruchy metabolismu.

Ačkoliv byla řada pokusů prováděna *in vivo* na myších, podobné patologické jevy související s narušením metabolismu pozorujeme i u lidí, což nasvědčuje tomu, že v některých případech je možné mnoho projevů i u lidí přisuzovat právě desynchronizaci cirkadiánních hodin.

Základní informace o provázanosti metabolismu a cirkadiánního rytmu byly získány z experimentů s mutacemi některých z hodinových genů.

U *clock* mutantních myší se projevila hyperglykemie, dietou zapříčiněná obezita a s přibývajícím věkem se stávaly hypoinzulinní (Turek et al., 2005). Toto zjištění je podpořeno také experimentem s *bmall*. Pokud byl *bmall* selektivně vyřazen v pankreatu, rozvinula se hyperglykemie a β -buňky pankreatu ztrácely schopnost produkce inzulínu (Marcheva et al., 2010). Pokud byl *bmall* odebrán v játrech, efekt byl opačný než ve slinivce – myš začala vykazovat hypoglykémii (Lamia et al., 2008). Když byl *bmall* odebrán ve všech tkáních, zvýšila se citlivost k inzulínu (Rudic et al., 2004). Z těchto poznatků tedy vyplývá, že účinek hodinových genů *clock* a *bmall* závisí na typu tkáně, ve které je exprimován až do té míry, že v různých tkáních působí *clock* a *bmall* antagonisticky.

Pro synchronizaci cirkadiánních hodin je tedy důležitá nejen skladba potravy, ale i to, v jaké fázi cirkadiánního cyklu budeme potravu přijímat. Pro důkaz souvislosti poruch

metabolismu (například dietou zapříčiněná obezita, diabetes) a cirkadiánního rytmu byly na myších prováděny experimenty mapující vliv vysokokalorické stravy na transkripci hodinových genů, produkci hormonů nebo na chování. Ukázalo se, že vysokokalorická potrava má tkáňově i genově specifický vliv na expresi hodinových genů. V důsledku vysokokalorické potravy také dochází k narušení rytmu některých hormonů (inzulínu, leptinu, některých glukokortikoidů), ale i ke změnám v regulaci hladiny glukózy nebo mastných kyselin v krvi. U myší, které byly krmeny vysokokalorickou potravou, se po umístění do tmy (tedy v okamžiku, kdy jejich cirkadiánní rytmus přešel na periodu volně běžící časem) ukázalo, že právě vlivem typu stravy u nich došlo k porušení přirozeného rytmu příjmu potravy. Vzhledem k tomu, že myši jsou aktivní zejména v noci, je pro ně přirozené přijímat většinu kalorií během tmavé části dne. U myší, které byly krmeny potravou s vyšším obsahem kalorií, byl zaznamenán vyšší kalorický příjem během světelné periody dne, a snížený během noci, což v důsledku vedlo právě k oslabení rytmu příjmu potravy. To může mít za následky obezitu a další metabolické poruchy (Kohsaka et al., 2007). U myší s vysokým příjmem tučné potravy ve spánkové periodě byl navíc hmotnostní přírůstek vyšší než u myší, které byly krmeny ve správný čas (Arble et al., 2009). Naopak u myší, u kterých byl omezen vysoký obsah tuku v potravě a příjem potravy časově omezen, docházelo k nápravě metabolických a dalších fyziologických cyklů a byly chráněny před následky způsobenými potravou s vysokým obsahem tuků (Hatori et al., 2012).

Poruchy cirkadiánního rytmu ovšem nepozorujeme pouze na úrovni buněčné nebo organismální. Cirkadiánní rytmus má totiž vliv na řadu tělesných soustav, a tudíž to, že není správně synchronizován, se bude s velkou pravděpodobností promítat i na úrovni funkcí celého organismu. Mezi tyto projevy patří i kolísání hodnot krevního tlaku, což může v dlouhodobém hledisku vést ke vzniku kardiovaskulárních onemocnění (Akerstedt et al., 1984).

Jedním z důsledků desynchronizace cirkadiánních hodin je tedy narušení metabolických rytmů, což se týká dějů od genové exprese až po nakládání s přijatými živinami a zpracováním potravy. Je ovšem důležité podotknout, že tento příčinný vztah nemusí být jediným možným. Doposud totiž není zcela objasněno, zda jsou poruchy metabolismu indukovány narušením cirkadiánní rytmicity nebo zda je vztah opačný. Je totiž možné, že k narušení cirkadiánních hodin dochází právě v důsledku narušení metabolických procesů. Mnoho autorů, kteří se touto souvislostí zabývali, se přiklání k tzv. obousměrné

hypotéze – tedy k tomu, že změna v cirkadiánním rytmu může indukovat dysbalanci metabolických procesů a naopak, tedy že určité změny ve fungování metabolických drah mohou indukovat změnu cirkadiánního rytmu (Clifford et al., 2012; Peek et al., 2012; Fenton et al., 2014; Pan a Kastin, 2014).

4.5. Dopady sociálního jet lagu a obezita

Je tedy zřejmé, že správně fungující cirkadiánní rytmy se významným způsobem podílejí na správném fungování řady důležitých životních procesů, se speciálním důrazem na jejich podíl v řízení energetického metabolismu. Právě souvislost nadváhy a obezity s narušením cirkadiánního rytmu se ukazuje jako velice aktuální téma.

Světová zdravotnická organizace (WHO) definuje nadváhu nebo obezitu jako *Abnormální nebo nadbytečnou akumulaci tuku, která může poškodit zdraví* (převzato z WHO.int, dostupné z <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [cit. 10. 4. 2019]). Jednoduchým způsobem, jak měřit množství tuku v lidském těle je, BMI (Body mass index), který udává poměr tělesné hmotnosti v kilogramech ku druhé mocnině tělesné výšky v metrech (kg/m^2). Nicméně BMI není všeríkající a v mnoha případech neplatí přímá úměra, že čím vyšší je hodnota BMI, tím obéznější je člověk (viz. Obrázek č. 3: *Mezinárodní klasifikace podváhy, nadváhy a obezity u dospělých podle BMI*) (převzato z WHO.int, dostupné z <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [cit. 10. 4. 2019]). BMI totiž nedokáže rozlišit tkáň tukovou od ostatních tkání, a tudíž vztah BMI a procenta tělesného tuku není lineární. Z toho důvodu jsou například vrcholoví sportovci, kteří mají velký objem svaloviny, dle BMI považováni za obézní, protože mají velký tělesný objem (Rothman, 2008).

Obrázek č. 3: Mezinárodní klasifikace podváhy, nadváhy a obezity u dospělých podle BMI

Klasifikace	BMI (kg/m ²)	
	Hlavní mezní hodnoty	Další mezní hodnoty
Podváha	< 18,50	< 18,50
extrémní podváha	< 16,00	< 16,00
střední podváha	16,00–16,99	16,00–16,99
mírná podváha	17,00–18,49	17,00–18,49
Normální tělesná hmotnost	18,50–24,99	18,50–22,99
		23,00–24,99
Nadváha	≥ 25,00	≥ 25,00
Pre-obezita	25,00–29,99	25,00–27,49
		27,50–29,99
Obezita	≥ 30,00	≥ 30,00
obezita I. stupně	30,00–34,99	30,00–32,49
		32,50–34,99
obezita II. stupně	35,00–39,99	35,00–37,49
		37,50–39,99
obezita III. stupně	≥ 40,00	≥ 40,00

Obrázek č. 3: Mezinárodní klasifikace podváhy, nadváhy a obezity u dospělých podle BMI (převzato, přeloženo a upraveno z WHO.int, dostupné z <https://ourworldindata.org/obesity> [cit. 6. 4. 2019])

Ačkoliv se měření obezity pomocí BMI používá kvůli své jednoduchosti a rychlosti velice hojně, je pro klasifikaci stupně obezity vhodné volit i další metody, neboť BMI není univerzální nástroj a měří tělesný tuk pouze nepřímou. K přesnějšímu měření tělesného tuku a obezity se užívá například denzitometrie, DEXA (dual-energy x-ray absorptiometry) nebo impedance.

V roce 2016 trpělo světově 39 % populace starší 18 let nadváhou a 13 % obezitou (650 milionů lidí) (převzato z WHO.int, dostupné z <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [cit. 10. 4. 2019]). V České republice trpělo podle epidemiologických studií z roku 2008 66,1 % populace nad 20 let nadváhou a 32,8 % obezitou. A tato čísla by měla podle odhadů ještě růst (převzato z WHO.int, dostupné z http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0005/243293/Czech-Republic-WHO-Country-Profile.pdf?ua=1 [cit. 10. 4. 2019]).

Obezita bývá komorbidní s kardiovaskulárními chorobami (onemocnění srdce, infarkt), inzulinovou rezistencí a diabetem, některými druhy rakoviny (endometria, prsu, vaječníků, prostaty, jater, žlučníku, ledvin nebo tlustého střeva). Má velký vliv na plodnost, celkovou pohyblivost a fyzickou zdatnost, ale i psychickou pohodu a mnoho dalšího

(převzato z WHO.int, dostupné z <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [cit. 10. 4. 2019]).

Narušení cirkadiánního rytmu, čehož je sociální jet lag příkladem, má tedy v dnešní moderní společnosti dalekosáhlé dopady. Souvisí s velkou prevalencí civilizačních chorob, kterými trpí lidé zejména ve vyspělých zemích. Riziko, ale i míra sociálního jet lagu se ovšem napříč populací liší. Velkou roli v tom hraje i chronotyp, kdy za náchylnější a zranitelnější jsou považováni lidé s večerním chronotypem (viz. výše).

Proto je pro komplexní analýzu cirkadiánního nastavení tak důležité, aby určení míry sociálního jet lagu bylo ruku v ruce s určením chronotypu, neboť spolu úzce souvisí. Pokud existuje povědomí o propojenosti sociálního jet lagu, ale i ostatních cirkadiánních desynchronizacích, s obezitou a přidruženými obtížemi, je možné začít aplikovat poznatky i v klinické praxi.

4.6. Vyžití v klinické praxi

To, že sociální jet lag je v dnešní době velice aktuální problém, potvrzuje i studie, která ze 65 000 participantů vyhodnotila až třetinu osob jako osoby trpící sociálním jet lagem v míře dvě hodiny a více a u 69 % účastníků byla zjištěna míra sociálního jet lagu alespoň jedna hodina (Roenneberg et al., 2012). Ukazuje se totiž, že už poměrně nízká míra sociálního jet lagu má za následek podobné nebo dokonce stejné komplikace, které jsou rozeznávány při narušení cirkadiánních rytmů a jsou popsány výše. Z toho je tedy patrná souvislost sociálního jet lagu s řadou zdravotních obtíží.

Sociální jet lag je v některých případech zodpovědný za řadu metabolických problémů jako je obezita, diabetes mellitus nebo metabolický syndrom (Roenneberg et al., 2012; Parsons et al., 2015; Koopman et al., 2017). Obezita je často příčinou kardiovaskulárních onemocnění, které jsou nejčastější příčinou úmrtí (v roce 2016 bylo více než 30 % úmrtí zapříčiněno kardiovaskulárními onemocněními, z čehož 85 % byla úmrtí v důsledku infarktu a mrtvice) (převzato z WHO.int, dostupné z [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) [cit. 10. 4. 2019]). Včasnou diagnostikou problémů s kardiovaskulárním systémem jako důsledku narušení cirkadiánního rytmu jim lze tedy předcházet nebo je léčit.

Dalším následkem narušení cirkadiánního rytmu, a tedy i sociálního jet lagu, jsou poruchy spánku a spánková deprivace (Patten et al., 2000; Giannotti et al., 2002; Wittmann et al., 2006). Vzhledem k tomu, že spánkové poruchy jsou čím dál tím častějším jevem v naší společnosti, úpravou režimu podle toho, aby vyhovoval individuálnímu chronotypu a nemusel být podřizován rytmu společnosti, je možné těmto problémům a problémům úzce souvisejícím předcházet.

Stanovení míry sociálního jet lagu a informace o jeho patogenezi lze využít nejen v klinické praxi, ale i pro zkvalitnění pracovního procesu zejména u pracovníků pracujících na směny nebo s proměnlivou pracovní dobou. Sociální jet lag je totiž spojován jak se sníženou pozorností a výkonem, tak i se zvýšeným rizikem pracovních úrazů (Folkard a Tucker, 2003; Petru et al. 2005). Jeho kvantifikace a následná eliminace tak může mít vliv jak na zdraví pracujících, tak na jejich výkonnost a s tím spojenou ekonomickou prosperitu.

Závěr

S narůstající prevalencí obezity a metabolického syndromu je nutné pochopit, že právě načasování veškerých aktivit – spánku, příjmu potravy, vystavení se světlu, tělesné námahy, mentálního výkonu apod., hraje klíčovou roli v synchronizaci cirkadiánního rytmu.

Znalost cirkadiánního nastavení jedince lze v různých typech terapie využít například pro správné načasování příjmu potravy, aby tělo získávalo živiny a energii pro aktivitu v době, kdy je mu to přirozené a kdy je díky produkci potřebných hormonů připravené ji efektivně zpracovat a využít. Vzhledem k narůstajícímu počtu studií o fenoménu sociálního jet lagu je důležité klást důraz na zvýšení povědomí o jeho roli v patogenezi civilizačních onemocnění souvisejících s metabolismem a jejich léčbě.

Poznatků o cirkadiánním rytmu a jeho fungování je vedle toho možné využívat pro léčbu následků jeho desynchronizace. Může se to týkat zejména léčby poruch spánku, stejně tak je možné zefektivnit léčbu dalších hormonálních poruch a nerovnováh způsobených desynchronizací cirkadiánního rytmu aplikací léčiva v biologicky přirozeném čase a opět tak synchronizovat vnitřní hodiny.

Na závěr je možné konstatovat, že není překvapením, že se chronobiologie jako vědní disciplína dostává do popředí, neboť lidé jsou v dnešní typicky uspěchané moderní společnosti k poruchám cirkadiánního rytmu náchylnější, než tomu pravděpodobně bylo v předchozích staletích. Projevy desynchronizace cirkadiánního rytmu, a to od obezity, přes metabolický syndrom nebo diabetes mellitus druhého typu, dalšími souvisejícími komplikacemi a civilizačními chorobami obecně, trpí velká část populace. Z toho důvodu nabývá součinnost klinické praxe a výzkumu na poli cirkadiánních rytmů na významu. A právě díky pochopení problematiky cirkadiánních rytmů a aplikací poznatků v klinické praxi, by mohlo být možné získat nový pohled jak na léčbu, tak na efektivní prevenci těchto onemocnění a eliminovat tak dopady dnešní uspěchané doby, která s sebou nese řadu zdravotních problémů.

Seznam použité literatury

- Ahmad, M., a Cashmore, A. R. (1993). „HY4 Gene of *A. Thaliana* Encodes a Protein with Characteristics of a Blue-Light Photoreceptor". *Nature* 366 (6451): 162.
- Akerstedt, T., Knutsson, A., Alfredsson L., a Theorell, T. (1984). „Shift Work and Cardiovascular Disease." *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 10 (6): 409–14.
- Allfrey, V. G., Faulkner, R. a. Mirsky, A. E. (1964). „Acetylation and Methylation of Histones and Their Possible Role in the Regulation of RNA Synthesis". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 51 (5): 786–94.
- Ancoli-Israel, S., Cole, R. W., Alessi, C.A., Chambers, M., Moorcroft, W., a Pollak, CH. P. (2003). „The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms." *Sleep* 26 (3): 342–92.
- Arble, D. M., Bass J., Laposky, A. D., Vitaterna, M. H., a Turek, F. W. (2009). „Circadian Timing of Food Intake Contributes to Weight Gain". *Obesity* 17 (11): 2100–102.
- Arendt, J., a Marks, V. (1982). „Physiological changes underlying jet lag." *British Medical Journal (Clinical research ed.)* 284 (6310): 144–46.
- Archer, S. N., Robilliard, D. L., Skene, D. J., Smits, M., Williams, A., Arendt, J., a von Schantz, M. (2003). „A length polymorphism in the circadian clock gene *Per3* is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference". *Sleep* 26 (4): 413–15.
- Aronson, B. D., Johnson, K. A., Loros, J. J., a Dunlap, J. C. (1994). „Negative Feedback Defining a Circadian Clock: Autoregulation of the Clock Gene Frequency". *Science* 263 (5153): 1578–84.
- Aschoff, J. (1954). „Zeitgeber der tierischen Tagesperiodik". *Naturwissenschaften* 41 (3): 49–56.
- Aschoff, J. (1965). „Circadian Rhythms in Man". *Science* 148 (3676): 1427–32.
- Axelrod, J., a Weissbach, H. (1960). „Enzymatic O-Methylation of N-Acetylserotonin to Melatonin". *Science* 131 (3409): 1312–1312.
- BaHammam, A. S., Almestehi, W., Albatli, A., a AlShaya, S. (2011). „Distribution of chronotypes in a large sample of young adult Saudis". *Annals of Saudi Medicine* 31 (2): 183–86.
- Bailey, S. L., a Heitkemper, M. M. (2001). „Circadian Rhythmicity of Cortisol and Body Temperature: Morningness-Eveningness Effects". *Chronobiology International* 18 (2): 249–61.
- Bass, J. (2012). „Circadian Topology of Metabolism". *Nature* 491 (7424): 348–56.
- Baxter, J. D., a Forsham, P. H. (1972). „Tissue effects of glucocorticoids". *The American Journal of Medicine* 53 (5): 573–89.
- Benoit, O., Foret, J., Merle, B., a Bouard, G. (1981). „Diurnal Rhythm of Axillary Temperature in Long and Short Sleepers: Effects of Sleep Deprivation and Sleep Displacement". *Sleep* 4 (4): 359–65.
- Berson, D. M., Dunn, F. D., a Takao, M. (2002). „Phototransduction by Retinal Ganglion Cells That Set the Circadian Clock". *Science* 295 (5557): 1070–73.
- Boden, G., Ruiz, J., Urbain, J. L., a Chen, X. (1996). „Evidence for a circadian rhythm of insulin secretion". *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 271 (2): 246–52.

- Brobeck, J. R. (1948). „Food Intake as a Mechanism of Temperature Regulation". *The Yale Journal of Biology and Medicine* 20 (6): 545–52.
- Burgess, H. J., a Fogg, L. F. (2008). „Individual Differences in the Amount and Timing of Salivary Melatonin Secretion". *PLOS ONE* 3 (8): 3055.
- Cajochen, C., Kräuchi, K., a Wirz-Justice, A. (2003). „Role of Melatonin in the Regulation of Human Circadian Rhythms and Sleep". *Journal of Neuroendocrinology* 15 (4): 432–37.
- Clifford, L. M., Beebe, D. W., Simon, S. L., Kuhl, E. S., Filigno, S. S., Rausch, J. R., a Stark, L. J. (2012). „The association between sleep duration and weight in treatment-seeking preschoolers with obesity". *Sleep Medicine* 13 (8): 1102–5.
- Darlington, T. K., Wager-Smith, K., Ceriani, M. F., Staknis, D., Gekakis, N., Steeves, T. D. L., Weitz, Ch. J., Takahashi, J. S., a Kay, S. A. (1998). „Closing the Circadian Loop: CLOCK-Induced Transcription of Its Own Inhibitors per and Tim". *Science* 280 (5369): 1599–1603.
- Doi, M., Hirayama, J., a Sassone-Corsi, P. (2006). „Circadian Regulator CLOCK Is a Histone Acetyltransferase". *Cell* 125 (3): 497–508.
- Drake, Ch. L., Roehrs, T., Richardson, G., Walsh, J. K., a Roth, T. (2004). „Shift Work Sleep Disorder: Prevalence and Consequences Beyond That of Symptomatic Day Workers". *Sleep* 27 (8): 1453–62.
- Edgar, R. S, Green, E. W., Zhao, Y., van Ooijen, G., Olmedo, M., Qin, X., Xu, Y., Pan, M., Valekunja, U. K., Feeney, K. A., Maywood, E. S., Hastings, M. H., Baliga, N. S., Mellow, M., Millar, A. J., Johnson, C. H., Kyriacou, Ch. P., O'Neill, J. S., a Reddy, A. B. (2012). „Corrigendum: Peroxiredoxins are coserved markers of circadian rhythms". *Nature* 485 (7399): 459–464.
- Etchegaray, J., Lee, Ch., Wade, P. A., a Reppert, S. M. (2003). „Rhythmic Histone Acetylation Underlies Transcription in the Mammalian Circadian Clock". *Nature* 421 (6919): 177–82.
- Feng, D., Liu, T., Sun, Z., Bugge, A., Mullican, S. E., Alenghat, Liu, T. X. S., a Lazar, M. A. (2011). „A Circadian Rhythm Orchestrated by Histone Deacetylase 3 Controls Hepatic Lipid Metabolism". *Science* 331 (6022): 1315–19.
- Fenton, K., Marvicsin, D., a Danford, C. A. (2014). „An Integrative Review of Sleep Interventions and Related Clinical Implications for Obesity Treatment in Children". *Journal of Pediatric Nursing, Special Issue: Overweight and Obesity*, 29 (6): 503–10.
- Fischer, D., Lombardi, D. A., Marucci-Wellman, H., a Roenneberg, T. (2017). „Chronotypes in the US – Influence of Age and Sex". *PLOS ONE* 12 (6): 0178782.
- Folkard, S., a Tucker, P. (2003). „Shift Work, Safety and Productivity". *Occupational Medicine* 53 (2): 95–101.
- Forsgren, E. (1928). „On the Relationship between the Formation of Bile and Glycogen in the Liver of Rabbit1". *Skandinavisches Archiv Für Physiologie* 53 (1): 137–51.
- Freeman, W. M., Walker, S. J., a Vrana, K. E. (1999). „Quantitative RT-PCR: Pitfalls and Potential". *BioTechniques* 26 (1): 112–25.
- Gallego, M., a Virshup, D. M. (2007). „Post-Translational Modifications Regulate the Ticking of the Circadian Clock". *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 8 (2): 139–48.
- Gekakis, N., Staknis, D., Nguyen, H. B., Davis, F. C., Wilsbacher, L. D., King, D. P., Takahashi, J. S., a Weitz, Ch. J. (1998). „Role of the CLOCK Protein in the Mammalian Circadian Mechanism". *Science* 280 (5369): 1564–69.

- Giannotti, F., Cortesi, F., Sebastiani, T., a Ottaviano, S. (2002). „Circadian preference, sleep and daytime behaviour in adolescence". *Journal of Sleep Research* 11 (3): 191–199.
- Gooley, J. J., Jun Lu, J., Chou, T. C., Scammell, T. E., a Saper, C. B. (2001). „Melanopsin in Cells of Origin of the Retinohypothalamic Tract". *Nature Neuroscience* 4 (12): 1165.
- Grandin, L. D., Alloy, L. B., a Abramson, L. Y. (2006). „The social zeitgeber theory, circadian rhythms, and mood disorders: Review and evaluation". *Clinical Psychology Review* 26 (6): 679–94.
- Griffin, E. A., Staknis, D., Weitz, Ch. J. (1999). „Light-Independent Role of CRY1 and CRY2 in the Mammalian Circadian Clock". *Science* 286 (5440): 768–71.
- Grunstein, M. (1997). „Histone Acetylation in Chromatin Structure and Transcription". *Nature* 389 (6649): 349–52.
- Guillaumond, F., Dardente, H., Giguère, V., a Cermakian, N. (2005). „Differential Control of Bmal1 Circadian Transcription by REV-ERB and ROR Nuclear Receptors". *Journal of Biological Rhythms* 20 (5): 391–403.
- Halberg, F., a Simpson, H. (1967). „Circadian Acrophases of Human 17-Hydroxycorticosteroid Excretion Referred to Midsleep Rather Than Midnight". *Human Biology* 39 (4): 405–13.
- Hastings, M. H., (1997). „Central clocking". *Trends in Neurosciences* 20 (10): 459–64.
- Hatori, M., Vollmers, Ch., Zarrinpar, A., DiTacchio, L., Bushong, E. A., Gill, S., Leblanc, M., Chaix, A., Joens, M., Fitzpatrick, J., Ellisman M. H., a Panda, S. (2012). „Time-Restricted Feeding without Reducing Caloric Intake Prevents Metabolic Diseases in Mice Fed a High-Fat Diet". *Cell Metabolism* 15 (6): 848–60.
- Hattar, S., Liao, H. W., Takao, M., Berson, D. M., a Yau, K. W. (2002). „Melanopsin-Containing Retinal Ganglion Cells: Architecture, Projections, and Intrinsic Photosensitivity". *Science* 295 (5557): 1065–70.
- Haus, E. (2007). „Chronobiology in the Endocrine System". *Advanced Drug Delivery Reviews* 59 (9–10): 985–1014.
- Homolka, P. (2010). *Monitorování krevního tlaku v klinické praxi a biologické rytmy*. Grada Publishing a.s., 1. vydání, Praha 2010
- Horne, J.A., a Ostberg, O. (1976). „A Self Assessment Questionnaire to Determine Morningness Eveningness in Human Circadian Rhythms". *International journal of chronobiology* 4 (2): 97–110.
- Hsu, P. K., Ptáček, L. J., a Fui, Y. H. (2015). „Chapter Fourteen – Genetics of Human Sleep Behavioral Phenotypes". *Methods in Enzymology*, editoval Sehgal, A. 552: 309–24.
- Chen, Z., Odstreil, E. A., Tu, B. P., a McKnight, S. L. (2007). „Restriction of DNA Replication to the Reductive Phase of the Metabolic Cycle Protects Genome Integrity". *Science* 316 (5833): 1916–19.
- Iwasaki, H., Taniguchi, Y., Ishiura, M., a Kondo, T. (1999). „Physical Interactions among Circadian Clock Proteins KaiA, KaiB and KaiC in Cyanobacteria". *The EMBO Journal* 18 (5): 1137–45.
- Jones, K. H. S., Ellis, J., Von Schantz, M., Skene, D. J., Dijk, D. J., a Archer, S. N. (2007). „Age-Related Change in the Association between a Polymorphism in the PER3 Gene and Preferred Timing of Sleep and Waking Activities". *Journal of Sleep Research* 16 (1): 12–16.
- Kempf, Ch., Schmitt, M., Danse, J. M., a Kempf, J. (1984). „Correlation of DNA repair synthesis with ageing in mice, evidenced by quantitative autoradiography". *Mechanisms of Ageing and Development* 26 (2): 183–94.
- King, D. P., Zhao, Y., Sangoram, A. M., Wilsbacher, L. D., Tanaka, M., Antoch, M. P., Steeves, T. D. L., Vitaterna, M., Kornhauser, J. N., Lowrey P. L., Turek, F. W., a

- Takahashi, J. S. (1997). „Positional Cloning of the Mouse Circadian ClockGene". *Cell* 89 (4): 641–53.
- Klein, K. E., Wegmann, H. M., a Hunt, B. I. (1972). „Desynchronization of Body Temperature and Performance Circadian Rhythm as a Result of Outgoing and Homegoing Transmeridian Flights". *Wright State Univ Dayton Ohio Environmental Stress Research*
- Kleitman, N. (1963). *Sleep and Wakefulness*. University of Chicago Press.
- Ko, C. H., a Takahashi, J. S. (2006). „Molecular Components of the Mammalian Circadian Clock". *Human Molecular Genetics* 15 (suppl_2): 271–77.
- Kohsaka, A., Laposky, A.D., Ramsey, K. M., Estrada, C., Joshu, C., Kobayashi, Y., Turek, F. W., a Bass, J. (2007). „High-Fat Diet Disrupts Behavioral and Molecular Circadian Rhythms in Mice". *Cell Metabolism* 6 (5): 414–21.
- Koopman, A. D. M., Rauh, S. P., van 't Riet, E., Groeneveld, L., van der Heijden, A. A., Elders, P. J., Dekker, J. M., Nijpels, G., Beulens, J. W., a Rutters, F. (2017). „The Association between Social Jetlag, the Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes Mellitus in the General Population: The New Hoorn Study". *Journal of Biological Rhythms* 32 (4): 359–68.
- Kume, K., Zylka, M. J., Sriram, S., Shearman, L. P., Weaver, D. R., Jin, X., Maywood, E. S., Hastings, M. H., a Reppert, S. M. (1999). „mCRY1 and mCRY2 Are Essential Components of the Negative Limb of the Circadian Clock Feedback Loop". *Cell* 98 (2): 193–205.
- Laermans, J., Broers, Ch., Beckers, K., Vancleef, L., Steensels, S., Thijs, T., Tack, J., a Depoortere, I. (2014). „Shifting the Circadian Rhythm of Feeding in Mice Induces Gastrointestinal, Metabolic and Immune Alterations Which Are Influenced by Ghrelin and the Core Clock Gene Bmal1". editoval Mistlberger, R. E. *PLOS ONE* 9 (10): 110176.
- Lamia, K. A., Storch, K. F., a Weitz, C. J. (2008). „Physiological Significance of a Peripheral Tissue Circadian Clock". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105 (39): 15172–77.
- Larcher, S., Benhamou, P. Y., Pépin, J. L., a Borel, A. L. (2015). „Sleep habits and diabetes". *Diabetes & Metabolism* 41 (4): 263–71.
- Lee, D. Y., Hayes, J. J., Pruss, D., a Wolffe, A. P. (1993). „A positive role for histone acetylation in transcription factor access to nucleosomal DNA". *Cell* 72 (1): 73–84.
- Lee, J.A., a Park, H. A. (2014). „Relation between Sleep Duration, Overweight, and Metabolic Syndrome in Korean Adolescents". *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 24 (1): 65–71.
- Lewy, A. J., Wehr, T. A., Goodwin, F. K., Newsome, D. A., Markey, S. P. (1980). „Light suppresses melatonin secretion in humans ". *Science* 210 (4475): 1267–1269.
- Lin, C. (1996). „CRY2, a second member of the Arabidopsis cryptochrome gene family." *Plant Physiol.* 110: 1047.
- Lincoln, G., Messenger, S., Andersson, H., a Hazlerigg, D. (2002). „Temporal Expression of Seven Clock Genes in the Suprachiasmatic Nucleus and the Pars Tuberalis of the Sheep: Evidence for an Internal Coincidence Timer". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99 (21): 13890–13895
- Linden, H., a G. Macino, G. (1997). „White Collar 2, a Partner in Blue-light Signal Transduction, Controlling Expression of Light-Regulated Genes in Neurospora Crassa". *The EMBO Journal* 16 (1): 98–109.
- Lucassen, E. A., Zhao, X., Rother, K. I., Mattingly, M. S., Courville, A. B., de Jonge, L., Csako, G., Cizza, G., a for the Sleep Extension Study Group (2013). „Evening

- Chronotype Is Associated with Changes in Eating Behavior, More Sleep Apnea, and Increased Stress Hormones in Short Sleeping Obese Individuals". *PLOS ONE* 8 (3): 56519.
- Marcheva, B., Ramsey, K. M., Buhr, E. D., Kobayashi, Y., Su, H., Ko, C. H., Ivanova, G., Omura, Ch., Mo, S., Vitaterna, M. H., Lopez, J. P., Philipson, L. H., Bradfield, Ch. A., Crosby, S. D., JeBailley, L., Wang, X., Takahashi, J. S., Bass, J. (2010). „Disruption of the Clock Components CLOCK and BMAL1 Leads to Hypoinsulinaemia and Diabetes". *Nature* 466 (7306): 627–31.
- Marrow, M., Brunner, M., a Roenneberg, T. (1999). „Assignment of Circadian Function for the Neurospora Clock Gene Frequency". *Nature* 399 (6736): 584–86.
- Moore, R. Y., Heller, A., Wurtman, R. J., a Axelrod, J. (1967). „Visual Pathway Mediating Pineal Response to Environmental Light". *Science* 155 (3759): 220–23.
- Mormont, M. C., a Lévi, F. (1997). „Circadian-System Alterations during Cancer Processes: A Review". *International Journal of Cancer* 70 (2): 241–47.
- Nakagawa, H., Sack, R. L., a Lewy A. J. (1992). „Sleep Propensity Free-Runs with the Temperature, Melatonin and Cortisol Rhythms in a Totally Blind Person". *Sleep* 15 (4): 330–36.
- Nakajima, M., Imai, K., Ito, H., Nishiwaki, T., Murayama, Y., Iwasaki, H., Oyama, T., a Kondo, T. (2005). „Reconstitution of Circadian Oscillation of Cyanobacterial KaiC Phosphorylation in Vitro". *Science* 308 (5720): 414–15.
- Nováková, M., Nevšimalová, S., Příhodová, I., Sládek, M., a Sumová, A. (2012). „Alteration of the Circadian Clock in Children with Smith-Magenis Syndrome". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97 (2): 312–18.
- Orth, D. N., Besser, G. M., King, P. H., a Nicholson W. E. (1979). „Free-Running Circadian Plasma Cortisol Rhythm in a Blind Human Subject". *Clinical Endocrinology* 10 (6): 603–17.
- Pan, W., a Katin, A. J. (2014). „Leptin: A Biomarker for Sleep Disorders?" *Sleep Medicine Reviews* 18 (3): 283–90.
- Parsons, M. J., Moffitt, T. E., Gregory, A. M., Goldman-Mellor, S., Nolan, P. M., Poulton, R., a Caspi, A. (2015). „Social Jetlag, Obesity and Metabolic Disorder: Investigation in a Cohort Study". *International Journal of Obesity* 39 (5): 842–48.
- Patten, Ch. A., Choi, W. S., Gillin, J. Ch., a Pierce, J. P. (2000). „Depressive Symptoms and Cigarette Smoking Predict Development and Persistence of Sleep Problems in US Adolescents". *Pediatrics* 106 (2): 23.
- Peek, C. B., Ramsey, K. M., Marcheva, B., a Bass, J. (2012). „Nutrient Sensing and the Circadian Clock". *Trends in Endocrinology & Metabolism* 23 (7): 312–18.
- Petru, R., Wittmann, M., Nowak, D., Birkholz, B., a Peter Angerer, P. (2005). „Effects of Working Permanent Night Shifts and Two Shifts on Cognitive and Psychomotor Performance". *International Archives of Occupational and Environmental Health* 78 (2): 109–16.
- Portaluppi, F., Tiseo, R., Smolensky, M. H., Hermida, R. C., Ayala, D. E., a Fabbian, F. (2012). „Circadian Rhythms and Cardiovascular Health". *Sleep Medicine Reviews* 16 (2): 151–66.
- Provencio, I., Jiang, G., De Grip, W. J., Pär Hayes, W. P., a Rollag, M. D. (1998). „Melanopsin: An Opsin in Melanophores, Brain, and Eye". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95 (1): 340–45.
- Ralph, M. R., Foster, R. G., Davis, F. C., a Menaker, M. (1990). „Transplanted Suprachiasmatic Nucleus Determines Circadian Period". *Science* 247 (4945): 975–78.

- Randler, Ch. (2007). „Gender Differences in Morningness–Eveningness Assessed by Self-Report Questionnaires: A Meta-Analysis". *Personality and Individual Differences* 43 (7): 1667–75.
- Randler, Ch. (2008). „Morningness-Eveningness Comparison in Adolescents from Different Countries around the World". *Chronobiology International* 25 (6): 1017–28.
- Randler, Ch., a Schaal, S. (2010). „Morningness – eveningness, habitual sleep-wake variables and cortisol level". *Biological Psychology* 85 (1): 14–18.
- Refinetti, Roberto (2016). *Circadian Physiology*. CRC Press.
- Reppert, S. M., a Weaver, D. R. 2002. „Coordination of circadian timing in mammals". *Nature* 418 (6901): 935.
- Rey, G., Cesbron, F., Rougemont, J., Reinke, H., Brunner, M., a Naef, F. (2011). „Genome-Wide and Phase-Specific DNA-Binding Rhythms of BMAL1 Control Circadian Output Functions in Mouse Liver". *PLOS Biology* 9 (2): 1000595.
- Roenneberg, T., Pramstaller, P. P., Guth, A., Kuehnle, T., Ricken, J., Havel, M., a Mewow, M., (2002). „Life before the Clock: Modeling Circadian Evolution". *Journal of Biological Rhythms* 17 (6): 495–505.
- Roenneberg, T., Wirz-Justice, A., a Mewow, M. (2003). „Life between Clocks: Daily Temporal Patterns of Human Chronotypes". *Journal of Biological Rhythms* 18 (1): 80–90.
- Roenneberg, T., M. (2004). „A marker for the end of adolescence". *Current Biology* 14 (24): 1038–39.
- Roenneberg, T., Kuehnle, T., Juda, M., Kantermann, T., Allebrandt, K., Gordijn, M., a Mewow, M. (2007). „Epidemiology of the human circadian clock". *Sleep Medicine Reviews* 11 (6): 429–38.
- Roenneberg, T., Hut, R., Daan, S., a Mewow, M. (2010). „Entrainment Concepts Revisited". *Journal of Biological Rhythms* 25 (5): 329–39.
- Roenneberg, T., Allebrandt, K. V., Mewow, M., a Vetter, C. (2012). „Social Jetlag and Obesity". *Current Biology* 22 (10): 939–43.
- Rothman, K. J. (2008). „BMI-Related Errors in the Measurement of Obesity". *International Journal of Obesity* 32 (S3): 56–59.
- Rudic, R. D., McNamara, P., Curtis, A. M., Boston, R. C., Panda, P., Hogenesch, J. B., a FitzGerald, G. A. (2004). „BMAL1 and CLOCK, Two Essential Components of the Circadian Clock, Are Involved in Glucose Homeostasis". *PLOS Biology* 2 (11): 377.
- Ruiter, M., La Fleur, S. E., van Heijningen, C., van der Vliet, J., Kalsbeek, A., a Buijs, R. M. (2003). „The Daily Rhythm in Plasma Glucagon Concentrations in the Rat Is Modulated by the Biological Clock and by Feeding Behavior". *Diabetes* 52 (7): 1709–15.
- Rutter, J., Reick, M., Wu, L. C., a McKnight, S. L. (2001). „Regulation of Clock and NPAS2 DNA Binding by the Redox State of NAD Cofactors". *Science* 293 (5529): 510–14.
- Ryu, J. Y., Lee, J. S., Hong, H. Ch., Choi, H. Y., Jin Yoo, H. J., Seo, J. A Kim, S. G., Kim, N. H., Baik, S. H., Choi, D. S., Choi, K. M. (2015). „Association between Body Size Phenotype and Sleep Duration: Korean National Health and Nutrition Examination Survey V (KNHANES V)". *Metabolism* 64 (3): 460–66.
- Sack, R. L., Brandes, R. W., Kendall, A. R., a Lewy, A. J. (2000). „Entrainment of Free-Running Circadian Rhythms by Melatonin in Blind People". *New England Journal of Medicine* 343 (15): 1070–77.
- Shearman, L. P., Zylka, M. J., Weaver, D. R., Kolakowski, L. F., a Reppert, S. M. (1997). „Two period Homologs: Circadian Expression and Photic Regulation in the Suprachiasmatic Nuclei". *Neuron* 19 (6): 1261–69.

- Shigeyoshi, Y., Taguchi, K., Yamamoto, S., Takekida, S., Yan, L., Tei, H., Moriya, T., Shibata, S., Loros, J. J., Dunlap, J. C., a Okamura, H. (1997). „Light-Induced Resetting of a Mammalian Circadian Clock Is Associated with Rapid Induction of the mPer1 Transcript". *Cell* 91 (7): 1043–53.
- Schibler, U. a Sassone-Corsi, P. (2002). „A Web of Circadian Pacemakers". *Cell* 111 (7): 919–22.
- Schmidt, Ch., Collette, F., Cajochen, Ch., a Peigneux, P. (2007). „A time to think: Circadian rhythms in human cognition". *Cognitive Neuropsychology* 24 (7): 755–89.
- Schmitz, O., Boison, G., a Bothe, H. (2001). „Quantitative Analysis of Expression of Two Circadian Clock-Controlled Gene Clusters Coding for the Bidirectional Hydrogenase in the Cyanobacterium *Synechococcus* Sp. PCC7942". *Molecular Microbiology* 41 (6): 1409–17.
- Siepk, S. M., Yoo, S. H., Park, J., Song, W., Kumar, V., Hu, Y., Lee, Ch., a Takahashi, J. S. (2007). „Circadian Mutant Overtime Reveals F-box Protein FBXL3 Regulation of Cryptochrome and Period Gene Expression". *Cell* 129 (5): 1011–23.
- Stevens, R. G., a Zhu, Y. (2015). „Electric Light, Particularly at Night, Disrupts Human Circadian Rhythmicity: Is That a Problem?" *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 370 (1667): 20140120
- Sun, Z. S., Albrecht, U., Zhuchenko, O., Bailey, J., Eichele, G., a Lee, Ch. L. (1997). „RIGUI, a Putative Mammalian Ortholog of the *Drosophila* period Gene". *Cell* 90 (6): 1003–11.
- Takumi, T., Matsubara, Ch., Shigeyoshi, Y., Taguchi, K., Yagita, K., Maebayashi, Y., Sakakida, Y., Okumura, Ko., Takashima, N., a Okamura, H. (1998). „A New Mammalian Period Gene Predominantly Expressed in the Suprachiasmatic Nucleus". *Genes to Cells* 3 (3): 167–76.
- Tei, H., Okamura, H., Shigeyoshi, Y., Fukuhara, Ch., Ozawa, R., Hirose, M., a Sakaki, Y. (1997). „Circadian Oscillation of a Mammalian Homologue of the *Drosophila* Period Gene". *Nature* 389 (6650): 512–16.
- Toh, K. L., Jones, Ch. R., He, Y., Eide, E. J., Hinz, W. A., Virshup, D. M., Ptáček, L. J., a Fu, Y. H. (2001). „An HPer2 Phosphorylation Site Mutation in Familial Advanced Sleep Phase Syndrome". *Science* 291 (5506): 1040–43.
- Turek, F. W., Joshu, C., Kohsaka, A., Lin, E., Ivanova, G., McDearmon, E., Laposky, A., Losee-Olson, S., Eaaston, A., Jensen, D. R., Eckel, R. H., Takahashi, J. S., Bass, J. (2005). „Obesity and Metabolic Syndrome in Circadian Clock Mutant Mice". *Science* 308 (5724): 1043–45.
- Vitaterna, M. H., King, D. P., Chang, A. M., Kornhauser, J. M., Lowrey, P. L., McDonald, J. D., Dove, W. F., Pinto, L. H., Turek, F. W., a Takahashi, J. S. (1994). „Mutagenesis and Mapping of a Mouse Gene, Clock, Essential for Circadian Behavior". *Science* 264 (5159): 719–25.
- Vitaterna, M. H., Takahashi, J. S., a Turek, F. W. (2001). „Overview of Circadian Rhythms". *Alcohol Research & Health* 25 (2): 85–93.
- Vollmers, Ch., Shubhroz, G., DiTacchio, L., Pulivarthy, S. R., Le, H. D., a Panda, S. (2009). „Time of Feeding and the Intrinsic Circadian Clock Drive Rhythms in Hepatic Gene Expression". *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106 (50): 21453–58.
- Walker, R. J., Christopher, A. N., M. B., a Buchanan, J. (2015). „Personality, Time-of-Day Preference, and Eating Behavior: The Mediational Role of Morning-Eveningness". *Personality and Individual Differences* 77 (4): 13–17.
- Waterhouse, J., Reilly, T., a Atkinson, G. (1997). „Jet-Lag". *The Lancet* 350 (9091): 1611–16.

- Weitzman, E. D., Moline, M. L., Czeisler, Ch. A., a Zimmerman, J. C. (1982). „Chronobiology of aging: Temperature, sleep-wake rhythms and entrainment". *Neurobiology of Aging* 3 (4): 299–309.
- Wittmann, M., Dinich, J., Merrow, M., a Roenneberg, T. (2006). „Social jetlag: Misalignment of biological and social time". *Chronobiol International* 23 (1–2): 497–509.
- Wright, J. E, Vogel, J. A., Sampson, J. B., Knapik, J. J., Patton, J. F., a Daniels W. L. (1983). „Effects of travel across time zones (jet-lag) on exercise capacity and performance". *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 54 (2): 132–37.
- Yannielli, P. C., Molyneux, P. C., Harrington, M. E., a Golombek, D. A. (2007). „Ghrelin Effects on the Circadian System of Mice". *Journal of Neuroscience* 27 (11): 2890–95.
- Yin, L., a Lazar, M. A. (2005). „The Orphan Nuclear Receptor Rev-Erba Recruits the N-CoR/Histone Deacetylase 3 Corepressor to Regulate the Circadian Bmal1 Gene". *Molecular Endocrinology* 19 (6): 1452–59.
- Zavada, A., Gordijn, M. C. M., Beersma, D. G. M., Daan, S., a Roenneberg, T. (2005). „Comparison of the Munich Chronotype Questionnaire with the Horne-Östberg's Morningness-Eveningness score". *Chronobiology International* 22 (2): 267–78.
- Zylka, M. J., Shearman, L. P., Weaver, D. R. a Reppert, S. M. (1998). „Three period Homologs in Mammals: Differential Light Responses in the Suprachiasmatic Circadian Clock and Oscillating Transcripts Outside of Brain". *Neuron* 20 (6): 1103–10.

Internetové zdroje

Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology [online]. Witkowski, J. A. – 1960: Biological Clocks, Vol. XXV, dostupné z <http://symposium.cshlp.org/site/misc/topic25.xhtml> [cit. 6. 4. 2019].

Garma On Health [online]. Garma on Health 2017 – When You Eat Is More Important Than What You Eat, Says Dr. Panda, dostupné z <https://www.garmaonhealth.com/when-you-eat-is-more-important-than-what-you-eat/daily-melatonin-cortisol-curve/> [cit. 6. 4. 2019].

World Health Organization [online]. WHO: 2017, dostupné z [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) [cit. 10. 4. 2019].

World Health Organization [online]. WHO: 2018 – Obesity and overweight, dostupné z <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [cit. 10. 4. 2019].

World Health Organization [online]. WHO: 2013 – Nutrition, Physical Activity and Obesity Czech Republic, dostupné z http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0005/243293/Czech-Republic-WHO-Country-Profile.pdf?ua=1 [cit. 10. 4. 2019].

Our World In Data [online]. WHO – Obesity and BMI, dostupné z <https://ourworldindata.org/obesity> [cit. 6. 4. 2019].